



# **ESTUDIO EN FASE IV DEL TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE CÁNCER DE ENDOMETRIO GYNEC - DX® SOBRE MUESTRAS INSUFICIENTES O NO CONCLUYENTES**

---

**RAQUEL SANZ BARO**

Tesis doctoral, Madrid 2016

 Hospital Universitario  
**Fundación Jiménez Díaz**  
Grupo  Quirónsalud

**ESTUDIO EN FASE IV DEL TEST  
DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE  
CÁNCER DE ENDOMETRIO GYNEC - DX®  
SOBRE MUESTRAS INSUFICIENTES  
O NO CONCLUYENTES**

---

**RAQUEL SANZ BARO**

Tesis doctoral, Madrid 2016

**A**

**Héctor, Julia y Gabriel**, por ser el motor de lo que hago y los responsables de lo que soy.

A mis padres, **José y Carmen**, por ser mi ejemplo y estar siempre en el segundo plano que hace que todo se sostenga. A mi hermana **Laura**, por estar tan orgullosa de mi trabajo.

Al **Dr Javier Plaza**, jefe de servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y director de mi tesis por su confianza en ponerme al frente de este trabajo.

A la **Dra María Jesús Fernández-Aceñero**, anatomopatóloga del Hospital Universitario Clínico San Carlos y directora de mi tesis, por motivarme y ayudarme tanto que lo ha hecho posible.

A la **Dra Alicia Cazorla**, por tomarle el relevo a María Jesús y ayudarme con los resultados de anatomía patológica entre otras muchas cosas.

A **Elisabet Rosell, Ana Almirall y María José Plaza** por su apoyo y asesoramiento.

A mis compañeros, los ginecólogos de los hospitales Nuestra Señora de La Candelaria de Tenerife, Álvarez-Buylla de Mieres y Hospital del Henares e Infanta Elena de Madrid por su colaboración en el reclutamiento de los pacientes y la recogida de los datos.

A todas las pacientes que participaron generosamente en el estudio.

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	12
1.1.	EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	14
1.2.	FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	14
1.3.	FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	26
1.4.	CLÍNICA	28
1.5.	DIAGNÓSTICO	28
1.5.1.	Estudio ecográfico	28
1.5.2.	Aspirado endometrial y legrado	31
1.5.3.	Histeroscopia	32
1.5.4.	Citología cérvico-vaginal	33
1.5.5.	Estudio preoperatorio	33
1.5.6.	Marcadores tumorales séricos	35
1.5.7.	Cribado de cáncer de endometrio	35
1.6.	ESTADIFICACIÓN	35
1.7.	ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	38
1.7.1.	Lesiones endometriales preinvasivas	39
1.7.2.	Neoplasias invasivas de endometrio	41
1.8.	GENÉTICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	45
1.8.1.	Alteraciones genéticas del cáncer de endometrio	46
1.8.2.	Clasificación molecular del cáncer de endometrio	49
1.9.	TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	52
1.9.1.	Tratamiento conservador	52
1.9.2.	Tratamiento quirúrgico	53
1.9.3.	Linfadenectomía	54
1.9.4.	Tratamiento adyuvante	55
1.10.	TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GynEC®-DX	57
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	62
2.1.	OBJETIVOS	65
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	66
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.	68
3.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.	68
3.3.	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.	69

3.4.	MÉTODO DE RECLUTAMIENTO.	70
3.5.	DEFINICIÓN DE VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS.	71
3.6.	DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA: TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC®-DX PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO.	74
3.7.	SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES.	74
3.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.	74
3.9.	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD.	75
3.10.	COMPROMISO DE LOS INVESTIGADORES Y RESPETO DE LAS NORMAS ÉTICAS.	75
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	76
4.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:	79
4.2.	ESTADÍSTICA ANALÍTICA:	83
4.3.	RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC®-DX PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO	88
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	90
5.1.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	93
5.2.	RECLUTAMIENTO DE LAS PACIENTES. MATERIAL Y MÉTODOS.	95
5.3.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.	99
5.4.	OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO: RESULTADOS SOBRE MUESTRAS ENDOMETRIALES INSUFICIENTES.	101
5.5.	RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DEL TEST Y LOS FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO ESTUDIADOS.	103
5.6.	VALIDEZ Y UTILIDAD CLÍNICA DEL TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC®-DX.	104
5.7.	ESTADO ACTUAL DEL ESTUDIO MOLECULAR DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.	107
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	110
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA CITADA</b>	114
<b>8.</b>	<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES Y GRÁFICOS</b>	130
<b>9.</b>	<b>ANEXOS</b>	134

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ACS:** Sociedad Americana Contra el Cáncer  
**ACOG:** Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos  
**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**AGC:** Atipia en células glandulares  
**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos  
**CADN:** ADN complementario  
**COX- 2:** Ciclooxygenasa 2  
**CRO:** Organización de investigación por contrato  
**DIU:** Dispositivo intrauterino  
**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico  
**ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica  
**EH-4:** Proteína epididimaria humana 4  
**FGFR:** Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos  
**FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia  
**GNRH:** Hormona liberadora de gonadotropinas  
**IGF-I:** Factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo I  
**IMC:** Índice de masa corporal  
**MTOR:** Diana de rapamicina en células de mamífero  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa  
**PET:** Tomografía de Emisión de Positrones  
**RCOG:** Colegio Británico de Obstetras y Ginecólogos  
**RM:** Resonancia Magnética  
**RNA:** Ácido ribonucleico  
**RR:** Riesgo relativo  
**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia  
**TC:** Tomografía computerizada  
**VEGF:** Factor de crecimiento vascular endotelial  
**VPN:** Valor predictivo negativo  
**VPP:** Valor predictivo positivo





# 1 | INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio es la neoplasia genital femenina más frecuente. Su diagnóstico precoz mejora la supervivencia pero actualmente no disponemos de ninguna estrategia de cribado para el diagnóstico preclínico. Los cambios moleculares que tienen lugar durante la carcinogénesis pueden ser detectados y empleados para el diagnóstico de la enfermedad en estadios precoces.

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma endometrial es el tumor maligno más frecuente del tracto genital inferior femenino (1). En 2014, se registraron más de 52.000 casos y 8.500 muertes en Estados Unidos por carcinoma de endometrio (2). La incidencia de carcinoma endometrial aumentó en un 2,4% entre 2007 y 2011 (3), siendo máxima en la sexta y séptima década de la vida (4).

La mayor parte de los carcinomas de endometrio (75%) se diagnostican en estadios iniciales y su supervivencia media es del 75% (1), aunque varía entre un 95% a los 5 años para los estadios precoces, un 67% en pacientes con metástasis locales y 15,9% en presencia de metástasis a distancia (5).

Las clasificaciones histológica y clínico-patológica del cáncer de endometrio se detallan en el apartado 1.7 (Anatomía Patológica).

### 1.2. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El conocimiento de los factores de riesgo y factores protectores de la enfermedad permite guiar la sospecha clínica y tomar medidas en su prevención.

- **Hiperestrogenismo:** La exposición prolongada a estrógenos sin compensación gestagénica está asociada a la mayor parte de los carcinomas endometriales de tipo I. La terapia hormonal sustitutiva exclusivamente con estrógenos aumenta el riesgo de carcinoma endometrial entre 2 y 20 veces, y el riesgo es mayor cuanto mayor es la duración del tratamiento. La acción de los estrógenos sobre el endometrio estimula la proliferación de las células endometriales y la síntesis local del factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo I (IGF-1) (6), y disminuye la apoptosis (7).

La exposición prolongada a estrógenos endógenos sin oposición gestagénica como ocurre en el síndrome de ovario poliquístico (anovulación crónica) o



en los tumores productores de estrógenos también se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de endometrio (1).

El síndrome de ovario poliquístico es una entidad frecuente y afecta aproximadamente a un 8% de la población femenina (8). La resistencia insulínica y el síndrome metabólico asociados frecuentemente al síndrome de ovario poliquístico contribuyen junto al hiperestrogenismo al aumento del riesgo de cáncer de endometrio. Al menos un tercio de las pacientes con carcinoma de endometrio tienen un antecedente de anovulación crónica (4). Las pacientes con ovario poliquístico tienen un riesgo aumentado de cáncer de endometrio a todas las edades, especialmente en la premenopausia (por debajo de los 54 años) (8).

Para cuantificar el efecto estrogénico global y acumulativo sobre el endometrio, se ha utilizado el número total de ciclos menstruales. Un estudio de casos y controles demostró la asociación positiva independiente de este número con la incidencia de cáncer de endometrio (9).

- **Tamoxifeno:** El tratamiento con tamoxifeno como hormonoterapia para el cáncer de mama tiene un efecto agonista sobre el endometrio modulando vías de proliferación relacionadas con genes estrógeno-dependientes, así como otras vías independientes de estos, no del todo conocidas (10).

El uso de tamoxifeno aumenta el grosor endometrial y el riesgo de carcinoma endometrial a medida que aumenta la duración del tratamiento causando hiperplasia, pólipos, adenocarcinomas y sarcomas (10). El riesgo relativo (RR) es de 2 para una duración de tratamiento de 2 a 5 años y de 6,9 para tratamientos de más de 5 años de duración. En pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia previa al inicio del tratamiento, el riesgo de progresión de las lesiones endometriales es del 50% después de 2 años de tratamiento con tamoxifeno (10).

Un estudio de casos y controles mostró que el aumento de riesgo de carcinoma endometrial afecta tanto a mujeres pre como postmenopáusicas y se mantiene al menos 5 años después de finalizar el tratamiento (11).

El tamoxifeno está relacionado con la activación de diferentes vías de proliferación celular y promueve cambios en el citoesqueleto para su migración e invasión. Además, el tamoxifeno es metabolizado en compuestos con efecto estrogénico y otros causantes de daño directo sobre el DNA, por

lo que se ha propuesto un mecanismo genotóxico directo de este compuesto sobre las células endometriales. La presencia de alteraciones genéticas en pacientes con cáncer de endometrio en tratamiento con tamoxifeno es similar a la de pacientes sin tratamiento, por lo que parece que este favorece el crecimiento de las células con mutaciones preexistentes mediante su efecto estrogénico y alteraciones epigenéticas.

Los cánceres inducidos por tamoxifeno tienen peor pronóstico ya que se diagnostican en estadios más avanzados y presentan más frecuentemente tipos histológicos desfavorables (10).

- **Obesidad:** La obesidad se ha relacionado con un aumento del riesgo de al menos 20 tipos de carcinomas en hombres y mujeres, mediante su relación con los sistemas hormonales de la insulina, el IGF-1, los esteroides sexuales y adipocitocinas (6).

La magnitud del efecto de la obesidad sobre el cáncer de endometrio es comparable a la del tabaco sobre los cánceres inducidos por este (12). La obesidad constituye un factor de riesgo para carcinoma endometrial debido a un aumento de los niveles de estrógenos endógenos circulantes de producción periférica en tejido adiposo, además de por su asociación con la anovulación crónica (1).

Por su asociación con la resistencia a la insulina, la obesidad constituye un factor de riesgo para cáncer de endometrio, independientemente de su asociación con hiperestrogenismo (7).

La asociación entre obesidad y el cáncer de endometrio es mayor en el caso de los carcinomas de tipo I, pero también se ha demostrado para los carcinomas de tipo II (12).

Las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) superior a 32 tienen un RR de 4 y las de IMC superior a 35 un RR de 6 con respecto a las mujeres con normopeso (13). Así mismo, tras la pérdida de peso en mujeres sometidas a cirugía bariátrica por obesidad mórbida, se ha demostrado una disminución de las tasas globales de enfermedad y muerte a largo plazo (14).

No solo la cantidad de tejido adiposo, sino un estado disfuncional del mismo, influye en el aumento del riesgo de carcinoma endometrial, especialmente en el ambiente peritumoral. De esta forma, el estado del tejido adiposo del

epiplon podría tener un papel relevante (12).

Además de su asociación con la incidencia, un meta-análisis ha demostrado asociación entre la obesidad y la mortalidad por todas las causas en pacientes obesas con cáncer de endometrio, siendo mayor el riesgo cuanto mayor grado de obesidad (IMC > 40 o 50 según los estudios). Estos resultados podrían explicarse por las dificultades que la obesidad ofrece a la administración de radioterapia externa y quimioterapia, teniendo como resultado una dosis eficaz de tratamiento menor (3). A pesar de ello, la obesidad se asocia a factores de buen pronóstico como bajo grado histológico, histología endometriode y presentación a edades tempranas (15).

La obesidad ha sido asociada a inflamación crónica, alteración en las vías de producción de adipocitocinas y secreción insulínica, desregulación del metabolismo lipídico y angiogénesis tumoral, con efecto en el desarrollo y la progresión del carcinoma endometrial. En el efecto de la obesidad sobre la progresión tumoral parecen estar implicadas varias vías moleculares como KRAS y el complejo PTEN/p27Kip1 (3).

- **Diabetes mellitus:** La presencia de diabetes mellitus tipo 2 constituye un factor de riesgo para carcinoma endometrial por su frecuente asociación con la obesidad (1).

Además, la hiperinsulinemia se ha relacionado con el doble de riesgo, y los niveles elevados de péptido-C con cuatro veces más riesgo de cáncer de endometrio que la población general, independientemente del índice de masa corporal. La insulina disminuye los niveles de la hormona fijadora de hormonas sexuales (SHBG), aumentando los niveles de estrógenos libres circulantes (7).

Los bajos niveles de adiponectina han demostrado aumento del riesgo de cáncer de endometrio independientemente del IMC, la edad, y la presencia de diabetes e hipertensión (13). La adiponectina está disminuida en casos de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome de ovario poliquístico. Un reciente meta-análisis ha demostrado un efecto protector de la adiponectina frente al carcinoma de endometrio, especialmente en mujeres postmenopáusicas, a través de una disminución de los niveles circulantes de glucosa e insulina. El riesgo de carcinoma de endometrio disminuye un 3% por cada aumento de **1µg/ml** en los niveles de adiponectina (16).

Secundariamente, la hiperinsulinemia disminuye los niveles de la proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo I (IGF-I- BP). El aumento de los niveles de IGF-I y su unión a sus receptores presentes en el tejido endometrial aumenta la proliferación celular. La propia insulina actúa como un análogo del IGF-I sobre el tejido endometrial. Esta acción directa de la insulina es la responsable de que la diabetes mellitus tipo I también se asocie a mayor riesgo de carcinoma de endometrio. El efecto potencial de la insulina exógena en el desarrollo del cáncer de endometrio no ha sido establecido (7).

- **Edad:** La edad es un factor de riesgo conocido, ya que la mayor parte de los casos de cánceres de endometrio se diagnostican en pacientes postmenopáusicas (1). Hasta un 90% de los casos aparecen por encima de los 50 años (4). Un estudio sobre 591 mujeres con hemorragia uterina anormal, encontró un solo caso de carcinoma de endometrio en mujeres premenopáusicas (0,3%) (17).

La edad media de las pacientes con carcinoma de tipo II es significativamente superior a la de las pacientes con carcinoma tipo I (18). La edad es también considerada un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con cáncer de endometrio (4).

La incidencia es mayor en países desarrollados debido al aumento en la esperanza de vida (4).

- **Nuliparidad:** La gestación crea un desbalance hormonal a favor de la progesterona, con disminución de los niveles de estrógenos y la actividad mitótica (4). Las mujeres nulíparas tienen un mayor número de ciclos ovulatorios por la ausencia de gestación y lactancia, lo que supone una exposición a estrógenos superior a la de las mujeres multíparas (19).

Un estudio sueco que incluyó de 2,6 millones de mujeres, con 30 años de seguimiento, confirmó que las pacientes con más gestaciones tienen menor riesgo de cáncer de endometrio, especialmente de cáncer premenopáusico. Las mujeres con última (o única) gestación a edad más tardía muestran un menor riesgo de cáncer de endometrio. A diferencia de lo expuesto en otros estudios, entre las mujeres multíparas, no se encontraron diferencias con respecto a la edad en el primer ni en el último parto, pero el riesgo de cáncer de endometrio parece aumentar a medida que aumenta el tiempo desde el

último parto. Se ha sugerido que la descamación endometrial durante el parto puede eliminar carcinomas iniciales o lesiones premalignas (20).

En 2012, fue publicada una revisión de 17 estudios sobre la influencia de la edad materna en el último parto sobre el riesgo de cáncer de endometrio. El análisis concluyó que a mayor edad, menor riesgo de cáncer, disminuyendo un 13% por cada 5 años que se retrasa la edad del último parto (21).

Además de la disminución del riesgo en pacientes no nulíparas, parece que el número de gestaciones influye inversamente en el riesgo (22).

La paridad también está relacionada con la edad al diagnóstico. Las pacientes multíparas son diagnosticadas a edades significativamente más avanzadas que las nulíparas. Las pacientes con 3 o más gestaciones son diagnosticadas significativamente más tarde que aquellas con una o dos gestaciones y con un periodo más largo desde la menopausia hasta el diagnóstico (23).

La paridad no ha demostrado relación con el tipo histológico de carcinoma endometrial (23).

La nuliparidad es un factor de riesgo para cáncer de endometrio independiente de la infertilidad (24).

- **Infertilidad:** La infertilidad es un factor de riesgo documentado de carcinoma endometrial. Predispone a sufrir esta enfermedad de forma más precoz y se relaciona con la anovulación crónica (19). La anovulación crónica aumenta los niveles de estrógenos circulantes y causa una exposición crónica del endometrio a estradiol no compensado por progesterona, que genera proliferación y cambios neoplásicos. La asociación del síndrome de ovario poliquístico con el cáncer de endometrio ha sido previamente mencionada (4).

Se ha postulado que el aumento del riesgo de cáncer de endometrio puede basarse en el origen de la infertilidad, pero salvo en el caso del ovario poliquístico, no se ha podido establecer relación con ninguna otra causa (miomas, endometriosis) (24).

En cuanto al tratamiento farmacológico utilizado en reproducción asistida para la estimulación ovárica, el clomifeno parece aumentar el riesgo de carcinoma endometrial, en mayor medida a mayores dosis y tiempo de tratamiento después de ajustar factores como nuliparidad, edad, IMC, nivel socioeconómico y raza (25). Sin embargo, estudios posteriores no han podido

demostrar que la inducción de la ovulación aumente el riesgo de carcinoma endometrial a pesar de la exposición a estrógenos no compensados durante un corto periodo de tiempo (19,26).

- **Menarquia precoz y menopausia tardía:** La menarquia precoz y la menopausia tardía predisponen al desarrollo de cánceres hormono dependientes como mama, ovario y endometrio por aumento de los ciclos menstruales y la duración de la exposición a estrógenos (4).

Un reciente meta-análisis ha demostrado que la edad de la menarquia tiene una relación inversa con la incidencia de cáncer de endometrio, aunque se desconoce si puede haber diferencias en función del tipo histológico (27). La menarquia antes de los 12 años duplica el riesgo de cáncer de endometrio (RR 2,4) con respecto a menarquias por encima de los 15 años (15).

En cuanto a la edad de menopausia, el riesgo de carcinoma endometrial se eleva un 67% en pacientes con menopausia entre los 50 y los 54 años; y hasta un 79% si se produce por encima de los 55 años, con respecto a mujeres con menopausia antes de los 45 años (4). La menopausia por encima de los 55 años confiere un riesgo doble (RR 1,8) con respecto a la menopausia por debajo de los 50 años (15).

- **Hipertensión arterial:** El síndrome metabólico, caracterizado por diabetes, obesidad, hipertensión, hiperglucemia e hipercolesterolemia, se asocia a hiperplasia endometrial, al desarrollo y progresión de carcinoma endometrial en pacientes con sangrado uterino anormal (28). La presencia de hipertensión arterial está relacionada epidemiológicamente con un aumento de carcinoma endometrial pero existen pocos datos acerca de si es un factor de riesgo independiente (1).

Un único estudio publicado en 1999 demostró relación entre la hipertensión y el carcinoma endometrial y mamario independientemente de la edad, nivel socioeconómico, consumo de alcohol y tabaco, paridad, estado menopáusico e IMC. El efecto de la hipertensión sobre la apoptosis y su relación con la resistencia a la insulina han sido propuestos como mecanismos causantes de la asociación (29).

- **Hiperplasia endometrial:** El hiperestronismo no balanceado por la progesterona es un factor de riesgo tanto para hiperplasia como para cáncer de endometrio. La hiperplasia endometrial se clasifica clásicamente

en 4 tipos según la complejidad de las glándulas y la presencia de atipia citológica. Por su baja tasa de progresión a carcinoma, las hiperplasias simples o complejas sin atipias no se consideran lesiones premalignas. Sin embargo, la hiperplasia simple con atipia y la compleja con atipia tienen tasas de progresión del 8 y el 29% respectivamente en un tiempo medio de 4,1 años (30). La hiperplasia compleja con atipia es difícil de distinguir de un adenocarcinoma bien diferenciado. Recientemente se ha empezado a utilizar el término neoplasia intraepitelial endometrial para denominar a la lesión premaligna del carcinoma endometriode (31).

En pacientes sometidas a histerectomía por hiperplasia endometrial puede hallarse un adenocarcinoma no diagnosticado en un 10-50% de los casos según las series, con más frecuencia en casos de hiperplasia compleja con atipias, mayor edad, mayor grosor endometrial, sangrado uterino anormal prolongado, nuliparidad, síndrome metabólico, anovulación crónica y tratamiento con tamoxifeno. Estos cánceres suelen corresponder a estadios iniciales, de bajo grado histológico y bien diferenciados. Los escasos casos en los que se presentan en estadios avanzados se relacionan con tipos histológicos no endometrioides (31).

- **Raza:** Múltiples estudios han demostrado que la raza tiene una influencia significativa en la incidencia y pronóstico del cáncer de endometrio. El cáncer de endometrio es más frecuente en mujeres caucásicas que en mujeres asiáticas, hispanas y de raza negra (4). En las mujeres de raza negra, la incidencia es un 33% menor que en mujeres de raza caucásica, probablemente por infradiagnóstico (32). Sin embargo, en la última década el aumento global en la incidencia de cáncer de endometrio es especialmente marcado en las mujeres de raza negra (33).

Los principales factores de riesgo para cáncer de endometrio como son obesidad, diabetes tipo II y nuliparidad, son comunes a mujeres caucásicas y de raza negra; y las diferencias en su distribución parecen explicar las diferencias en su incidencia (33), aunque estudios previos no atribuían a este hecho las diferencias en su incidencia (34).

En cuanto a los factores protectores, el hábito tabáquico y el uso prolongado de anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer de endometrio tanto en mujeres caucásicas como de raza negra (33,34).

La tasa de mortalidad en pacientes de raza negra es un 80% más alta que la de las mujeres caucásicas. Las posibles causas son la mayor comorbilidad asociada, menor acceso a servicios médicos, diferencias en el tratamiento



recibido, diagnóstico en estadios más avanzados y mayor frecuencia de tipos histológicos desfavorables. Las mujeres de raza negra tienen con más frecuencia carcinomas diagnosticados en estadios más avanzados, bajo grado de diferenciación y tipos histológicos de peor pronóstico que las mujeres caucásicas. Las mutaciones en los genes p53 y Her-2, asociadas a peor pronóstico, son más frecuentes en mujeres de raza negra, mientras que la mutación en el gen supresor PTEN, asociada a mejor pronóstico, es más frecuente en mujeres caucásicas. Después de ajustar factores como la comorbilidad, el IMC, el estadio y el tipo y grado histológico del tumor, la mortalidad continúa siendo un 26% más alta en mujeres de raza negra (32).

En cuanto a las mujeres asiáticas, su pronóstico es mejor que el de las no asiáticas, pero su diagnóstico se produce en edades más tempranas (38% de cánceres premenopáusicos en mujeres chinas frente al 25% de media en los países desarrollados) (23).

- **Radioterapia:** La radiación como tratamiento oncológico puede producir daños en el ADN de tejidos sanos circundantes y tumores secundarios. Se han descrito carcinomas de endometrio secundarios a radioterapia previa para el cáncer de cérvix, recto o sistema urinario (4).

Los cánceres de endometrio secundarios a radioterapia por cáncer de cérvix tienen peor pronóstico y se han publicado supervivencias de en torno a un 20% a los 5 años. El peor pronóstico se debe a mayor frecuencia de tipos histológicos desfavorables (70%), alto grado histológico y diagnóstico en estadios avanzados (87% en estadios III y IV). Los cambios postradiación en el tejido circundante, el tiempo largo de latencia desde el tratamiento radioterápico (14-16 años) y el predominio de tumores de alto grado sugieren que tratamiento radioterápico puede ser la causa de estos tumores (35).

- **Dieta:** La dieta rica en carne roja, grasas e hipercalórica eleva el riesgo de cáncer de endometrio por su relación con la obesidad y el aumento en el metabolismo estrogénico causado por las grasas ingeridas (4,36).
- **Alcohol:** Existen pocos datos acerca de la influencia del alcohol sobre el riesgo de cáncer de endometrio. Un mecanismo probable es el aumento de estrógenos circulantes vinculado con el consumo habitual de alcohol. El efecto del alcohol es más marcado en mujeres delgadas y postmenopáusicas, posiblemente más sensibles a pequeñas elevaciones en los niveles de

estrógenos que mujeres con sobrepeso o premenopáusicas donde el efecto moderado del alcohol puede ser enmascarado (37).

- **Factores geográficos y socioeconómicos:** Además de los factores raciales ya mencionados, los factores socioeconómicos modifican el riesgo y pronóstico del cáncer de endometrio, ya que influyen en la presencia de los factores de riesgo y protectores para cáncer de endometrio. Las mujeres con un nivel educativo alto usan terapia hormonal y contracepción hormonal con más frecuencia y tienen menor paridad. Sin embargo, conocen mejor los síntomas de alarma y tienen mejor y más rápido acceso al estudio diagnóstico (4).

El menor acceso a los cuidados médicos, peor calidad de los tratamientos y diagnósticos más tardíos determinan un peor pronóstico en mujeres de nivel socioeconómico bajo (32).

- **Enfermedad inflamatoria pélvica:** Un estudio reciente sobre más de 40.000 mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica apuntó un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio, especialmente en las mayores de 50 años. Después de ajustar los datos en función de la comorbilidad (sin incluir la obesidad, un importante factor de riesgo de cáncer de endometrio), la asociación a hipertensión potenciaba este riesgo respecto a pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica no hipertensas (38).

La inflamación podría tener un papel en el remodelamiento de la mucosa endometrial. Las células inflamatorias promoverían la división celular, disminuirían la apoptosis y contribuirían a la acumulación de alteraciones genéticas. Algunos estudios relacionan el riesgo de cáncer de endometrio con niveles elevados de marcadores pro inflamatorios (38).

- **Antecedentes familiares y factores genéticos:** Aproximadamente un 5% de las pacientes con cáncer de endometrio tienen familiares de primer grado afectados (4). Los antecedentes de cáncer de endometrio en familiares de primer o segundo grado; y de cáncer de colon en familiares de primer grado menores de 50 años aumentan el riesgo de cáncer de endometrio en pacientes sin mutaciones conocidas (39).

- **Alteraciones genéticas con aumento del riesgo de cáncer de endometrio:**

Las pacientes con síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de endometrio, colon, ovario, estómago, vesícula, intestino delgado, sistema nervioso central y tumores sebáceos (40). Este síndrome autosómico dominante presenta mutaciones en genes relacionados con la reparación del ADN (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6). El riesgo global de cáncer de endometrio es del 50-60%, siendo la mutación del gen MSH6 la que confiere mayor riesgo de este tipo de cáncer (15,41). El diagnóstico es más precoz que en los cánceres esporádicos. El síndrome de Lynch está presente en el 8-9% de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años y en el 7-21% de los cánceres sincrónicos de endometrio y ovario (40).

Las pacientes con síndrome de Cowden tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, tiroides, sistema urinario y endometrio. La mutación del gen PTEN (frecuente en carcinomas endometriales esporádicos) en la línea germinal se ha descrito en estos pacientes (15). El cáncer de endometrio es considerado uno de los criterios mayores para el diagnóstico de síndrome de Cowden y el riesgo acumulado de padecerlo es de un 13 -19%, frente a un 2-4% en la población general. La mayor parte de los cánceres de endometrio en estas pacientes se desarrollan entre los 30 y los 50 años (41).

La relación entre la mutación de los genes BRCA 1 y 2 y el cáncer de endometrio es controvertida. Los genes BRCA 1 y 2 están relacionados con la reparación del ADN y han sido asociados a alto riesgo de cánceres ginecológicos como mama y ovario. El carcinoma seroso de útero es una variante de alto grado que supone alrededor del 10% de los cánceres de endometrio, y comparte hallazgos histológicos con los cánceres de ovario y primario peritoneal. Algunos estudios han encontrado altos porcentajes de mutaciones en el gen BRCA 1 en mujeres con carcinomas serosos de endometrio, con respecto a la población general, aunque la evidencia al respecto es limitada (41).

Ilustración 1. Factores de riesgo de cáncer de endometrio y su impacto (42).

Factores de riesgo	RR
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Hiperinsulinemia Riesgo familiar o genético (Lynch II)	10
Tamoxifeno	2-8
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus	1.3-3
Hipertensión arterial	1.3-3
Menopausia tardía Síndrome de ovarios poliquísticos	2-3
Nuliparidad	3
Historia de esterilidad	2-3
Menarquia temprana	1.5-2
Antecedente de cáncer de mama	

### 1.3. FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

- **Tratamiento con gestágenos:** El uso de gestágenos asociados a terapia hormonal sustitutiva con estrógenos reduce el riesgo de carcinoma endometrial (1).

Los gestágenos protegen el endometrio de la hiperplasia inducida por los estrógenos, e inducen la actividad secretora del epitelio y la decidualización de los fibroblastos del estroma, células altamente diferenciadas que no proliferan. La magnitud de este efecto varía para los diferentes derivados progestagénicos, pero la formulación y la dosis no influyen significativamente (43).

- **Anticoncepción hormonal:** El uso de anticonceptivos orales combinados, medroxiprogesterona, y dispositivos intrauterinos secretores de progesterona es un factor protector frente al cáncer de endometrio (1).

Mediante la reducción del número de ovulaciones y el efecto antiproliferativo de los gestágenos (evitan el efecto exclusivo de los estrógenos que de forma fisiológica se produce en la fase proliferativa), el uso de anticonceptivos hormonales combinados reducen el riesgo de cáncer de endometrio hasta en un 50%, llegando al 80% en casos de uso prolongado (en torno a 10 años). El efecto puede persistir hasta 20-30 años después del cese del tratamiento y puede prolongarse durante la menopausia, periodo en que el riesgo es máximo. El efecto protector se manifiesta sobre cánceres tipo I y II, pero no frente a sarcomas uterinos (19,43,44).

El dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel mantiene altos niveles locales de este gestágeno produciendo decidualización y atrofia endometrial. Por ello, se ha utilizado en el tratamiento de la hiperplasia, lesión precursora del carcinoma endometrial. En un estudio que incluyó más de 90.000 mujeres, el uso de este DIU redujo en cerca de un 50% el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas en los primeros 5 años de uso (45). Un meta-análisis publicado en 2014 muestra una reducción de la aparición de pólipos endometriales en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno sin aumentar la tasa de recidivas ni la mortalidad por cáncer de mama. No existen datos suficientes sobre su eficacia en la prevención de hiperplasia atípica ni cáncer de endometrio (46).

Aunque mediante mecanismos no totalmente conocidos, los DIUS inertes y de

cobre parecen tener también un efecto protector sobre el cáncer de endometrio. Los mecanismos propuestos son la inflamación local, que ocasionaría cambios en la actividad mitótica y en la concentración de receptores endometriales de estrógenos (47).

- **Tabaco:** A pesar de que el tabaco ha sido relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en algunos estudios, en general se considera un factor protector. La disminución en el riesgo de cáncer de endometrio es mayor cuanto mayor es el consumo y el tiempo de hábito tabáquico (4).

El tabaco disminuye los niveles de estrógenos circulantes y aumenta tanto los niveles de progesterona como la expresión de los receptores de progesterona en las células del estroma endometrial (32). Además, el consumo de tabaco ha demostrado una relación estadísticamente significativa con la reducción de la edad de menopausia, que constituye un factor de protección contra el cáncer de endometrio (48).

El efecto protector es común en mujeres de raza negra y caucásica (32).

- **Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** La inflamación crónica y los elevados niveles de citocinas, prostaglandinas y ciclooxigenasa, así como el estrés oxidativo, aumentan la división celular, el daño sobre el ADN y suponen un potencial riesgo de malignidad (49).

Recientemente, se ha demostrado que el aumento en los niveles de marcadores inflamatorios puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. La ciclooxigenasa-2 (COX-2), responsable de la producción de prostaglandinas pro-inflamatorias, se expresa en un 35-92% de los cánceres de endometrio. Además, los AINES podrían disminuir la síntesis de estrógenos, fuertemente relacionados con el cáncer de endometrio (50).

El uso regular de aspirina a largo plazo se ha asociado a una disminución del riesgo de cáncer de endometrio, principalmente tipo I y en pacientes no fumadoras (50). La disminución del riesgo con el uso de AINES no ha podido ser demostrada (49,51)

- **Hábito dietético:** Se ha demostrado que la dieta influye sobre el riesgo de cáncer de endometrio, como factor independiente de la obesidad. Los vegetales crucíferos, los cereales y el café reducen el riesgo de carcinoma endometrial

(36,52).

Los antioxidantes inducen apoptosis, suprimen el crecimiento de las células tumorales y neutralizan los radicales libres. La capacidad antioxidante total de la dieta demostró una relación inversa con el riesgo de cáncer de endometrio después de ajustar los resultados en función de los factores de riesgo principales de la enfermedad (52).

## **1.4. CLÍNICA**

En algunas pacientes, y principalmente en estadios iniciales, el carcinoma endometrial puede ser asintomático y diagnosticarse de forma incidental.

El síntoma más frecuente es el sangrado vaginal. El 95% de las pacientes con cáncer de endometrio presentan sangrado anormal (que puede asociarse a leucorrea y piometra) y aproximadamente un 10% de las pacientes postmenopáusicas que presentan sangrado vaginal tienen una patología maligna (53). Puede presentarse como dolor pélvico, dificultad miccional y dispareunia (54).

En estadios avanzados, los síntomas son similares a los de un carcinoma de ovario avanzado, con dolor abdomino-pélvico, distensión abdominal, saciedad precoz y cambios en el ritmo intestinal o miccional (1).

## **1.5. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del cáncer de endometrio se basa en el estudio ecográfico como primera técnica para la evaluación de la patología endometrial y en el estudio histológico mediante aspiración, legrado o histeroscopia.

### **1.5.1. ESTUDIO ECOGRÁFICO**

Es la primera prueba recomendada para la evaluación endometrial en el sangrado uterino anormal.

El estudio del grosor endometrial tiene como objetivo descartar la presencia de enfermedad maligna y seleccionar las pacientes que deben someterse a estudio invasivo.

Un meta-análisis de ensayos clínicos establece el punto de corte de grosor endometrial en 5 mm, medido mediante ecografía transvaginal, en mujeres con sangrado uterino



anormal. Así, la sensibilidad en la detección del carcinoma endometrial es del 96%, con una tasa de falsos positivos del 39%. La probabilidad previa a la prueba de cáncer de endometrio es de un 10% en mujeres postmenopáusicas, mientras que con una ecografía transvaginal normal, la probabilidad posterior a la prueba se reduce hasta un 1% (55).

Posteriormente, un meta-análisis calculó sensibilidades del 97,9%, 94,8 % y 90,3% y especificidades del 35,4%, 54% y 46,7% para los puntos de corte establecidos en 3, 4 y 5 mm respectivamente. A pesar de la limitación que suponen los falsos positivos en la práctica clínica, el grosor endometrial igual o inferior a 3mm en ecografía transvaginal, excluye virtualmente el diagnóstico de cáncer de endometrio (55).

Según estos estudios, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no recomienda el estudio histológico en pacientes postmenopáusicas con sangrado vaginal y grosor endometrial inferior a 4 mm (56).

El significado del engrosamiento endometrial en pacientes postmenopáusicas asintomáticas es más controvertido. Algunas series han publicado tasas de hiperplasia atípica y cáncer de endometrio en pacientes postmenopáusicas asintomáticas de hasta el 1% (57). Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos desaconseja el estudio rutinario de pacientes postmenopáusicas asintomáticas con engrosamiento endometrial (58). La búsqueda de un punto de corte por debajo del cual no es preciso continuar el estudio como ocurre en pacientes sintomáticas, trata de evitar a las pacientes pruebas diagnósticas invasivas innecesarias (58).

El grupo de Smith-Bindman estableció el riesgo de carcinoma endometrial en pacientes postmenopáusicas sintomáticas con engrosamiento endometrial ( $>5\text{mm}$ ) en un 7,3% y en un 0,07% en mujeres sin engrosamiento endometrial ( $\leq 5\text{mm}$ ). Para mujeres asintomáticas, el punto de corte que ofrecía resultados similares se estableció en 11mm, siendo de un 6,7 % el riesgo en mujeres con engrosamiento endometrial y de un 0,002% el de mujeres sin engrosamiento (59). Para este mismo punto de corte, otro estudio estableció un riesgo de cáncer de endometrio del 9,1%, similar al riesgo teórico para mujeres postmenopáusicas con sangrado anormal (58).

En la misma línea, otros estudios han publicado una sensibilidad del 79% y una especificidad del 92% para un espesor endometrial de 8mm en pacientes postmenopáusicas asintomáticas, reduciendo el número de biopsias innecesarias al 37,4%. Para un punto de corte de 10 mm, se estableció un riesgo de cáncer de

endometrio del 6,25% y no se detectó ningún caso de cáncer de endometrio con espesores inferiores a 10mm. Las diferencias en el riesgo de mujeres sintomáticas y asintomáticas se evidenciaron en el hecho de que utilizando un punto de corte de 4mm en pacientes asintomáticas, sólo el 3% de las pruebas invasivas fueron útiles en el diagnóstico de patologías malignas y premalignas de endometrio (53).

Recientemente, otros estudios calculan una especificidad del 98,5% para un punto de corte de 15mm. Concluyen un riesgo de carcinoma endometrial del 0,06% en pacientes postmenopáusicas asintomáticas con endometrios superiores a 15 mm y ponen en entredicho la indicación de estudio histológico en caso de grosores endometriales menores (60).

La medición del grosor endometrial es especialmente útil en carcinomas endometriales tipo I, vinculados a hiperestrogenismo e hiperplasia. Sin embargo, los carcinomas tipo II (16 -35% de los carcinomas de endometrio) se originan con frecuencia sin hiperplasia. Por ello, algunos estudios han mostrado que con el punto de corte de los 5mm, podrían no diagnosticarse entre un 7 y un 34% de pacientes con carcinoma de endometrio tipo II. El síntoma más frecuente en estas mujeres es también el sangrado vaginal (91,4%). Dado que en este subgrupo de pacientes la medición del grosor endometrial como cribado puede conllevar retraso en el diagnóstico, el sangrado persistente en la postmenopausia podría considerarse una indicación de diagnóstico invasivo independientemente del grosor endometrial (56).

La histerosonografía es un modo barato y sencillo de aumentar la rentabilidad de la ecografía convencional en el estudio del engrosamiento endometrial y el sangrado uterino anormal. Su exactitud diagnóstica comparada con la histeroscopia oscila entre un 89 y un 99%, con alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de pólipos endometriales, miomas submucosos, endometrio normal e hiperplasia endometrial (61).

Además del engrosamiento endometrial, un endometrio con ecogenicidad heterogénea o unión endo-miometrial irregular, son hallazgos ecográficos sospechosos y requieren un estudio complementario (62). El aumento del volumen endometrial y de la vascularización en el estudio mediante ecografía tridimensional y power doppler también pueden ser utilizados para predecir malignidad (63). La ecografía de alta resolución permite evaluar el tamaño del tumor, descartar la afectación ovárica y evaluar la invasión miometrial y del estroma cervical (15).

### 1.5.2. ASPIRADO ENDOMETRIAL Y LEGRADO

El aspirado endometrial para diagnóstico histológico es habitualmente el segundo escalón diagnóstico tras una ecografía en la que se observe un engrosamiento endometrial, especialmente en pacientes sintomáticas. Si el estudio ecográfico no está disponible, puede llegar a ser el primer escalón diagnóstico (64).

En comparación con el legrado uterino, algunos estudios han mostrado que la biopsia por aspiración tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% en el diagnóstico de cáncer de endometrio en pacientes con sangrado uterino anormal y endometrio engrosado ( $\geq 5$  mm); pero su sensibilidad fue del 60% para el diagnóstico de pólipos endometriales. Dado que se ha publicado que el legrado puede no evaluar hasta un 50% de la cavidad, la biopsia endometrial mediante cánula de microaspirado ha sustituido al legrado por ser una técnica fácil y poco invasiva (65). Sin embargo, en el caso de la hiperplasia endometrial, el legrado uterino parece tener menor tasa de falsos negativos (5% frente a 22%) y mayor sensibilidad (86% frente a 76%) que el aspirado endometrial (30).

Un meta-análisis publicado recientemente evalúa la eficacia diagnóstica del aspirado endometrial, en relación con el legrado y la histeroscopia en mujeres postmenopáusicas con sangrado uterino anormal. La tasa media de fallo en la obtención de muestra histológica principalmente por estenosis cervical fue del 11% (1-53%). En la mayor parte de los casos con una muestra insuficiente mediante aspiración, también fue insuficiente mediante legrado uterino. La tasa media de fallo global considerando problemas técnicos y muestra insuficiente fue del 42%. La especificidad de la técnica independientemente del diagnóstico y comparada tanto con el legrado como con la histeroscopia fue del 98-100%. Sin embargo, la sensibilidad para el diagnóstico de lesiones premalignas, cáncer de endometrio y pólipos endometriales fue globalmente del 39% (21-69%), muy inferior a lo publicado previamente (64).

El aspirado endometrial continúa siendo el primer escalón diagnóstico tras la sospecha clínica y la ecografía transvaginal (15,42,66).

La muestra endometrial obtenida mediante cepillado parece tener alta sensibilidad y especificidad en el estudio de la patología endometrial comparada con el legrado uterino (67).

### 1.5.3. HISTEROSCOPIA

La biopsia guiada por histeroscopia es actualmente el método diagnóstico de referencia en el cáncer de endometrio por su elevada exactitud diagnóstica. Ésta depende del estado menopáusico de la paciente, la patología a diagnosticar y dado que la evaluación de la imagen es subjetiva, de la experiencia del cirujano (68). Para minimizar el componente operador-dependiente se han propuesto sistemas de evaluación de los hallazgos en función de las características de la superficie endometrial, la vascularización y la presencia de necrosis. La utilización de estas clasificaciones sistemáticas parecen haber mejorado el diagnóstico en el caso de la endoscopia digestiva (69).

La histeroscopia se ha mostrado superior a la biopsia obtenida mediante legrado en múltiples estudios (70) especialmente en el diagnóstico de patologías focales y carcinomas (69).

La sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la histeroscopia en pacientes postmenopáusicas con sangrado uterino anormal y/o engrosamiento endometrial para el diagnóstico de normalidad fueron del 100%. No obstante, ante una alta sospecha clínica, se recomienda la toma de biopsias múltiples en caso de imagen histeroscópica no sospechosa. Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo positivo disminuyeron hasta un 81 y 87% para el diagnóstico de hiperplasia y hasta un 63 % y 77% respectivamente para el diagnóstico de carcinoma endometrial. Con cifras similares en los distintos estudios, la mayor exactitud diagnóstica de la histeroscopia se localiza en la normalidad, pólipos y miomas, y la menor en la hiperplasia y el carcinoma endometrial (70).

El colegio británico de obstetras y ginecólogos (RCOG) recomienda la biopsia endometrial en toda paciente con sangrado uterino anormal y mayor de 45 años sin respuesta a tratamiento médico (71). La histeroscopia diagnóstica parece ser la técnica de elección para su obtención (70).

Se recomienda que la histeroscopia diagnóstica se haga en régimen ambulatorio, sin anestesia y llevando a cabo la exploración de toda la cavidad, pudiendo tomar biopsias en caso de endometrio de aspecto hiperplásico, hipervascularizado o friable, o la extirpación de pólipos endometriales (70). La histeroscopia permite así minimizar el número de pruebas y el tiempo hasta obtener un diagnóstico (69).

#### 1.5.4. CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL

Algunos hallazgos citológicos están relacionados con patología endometrial:

- **Adenocarcinoma:** Debe realizarse un estudio para valorar la procedencia endometrial o endocervical de las células malignas.
- **Atipia glandular:** La citología con atipia glandular (AGC) se ha relacionado con patologías benignas y con carcinomas de endometrio, cérvix, ovario y trompa de Falopio (72). La citología AGC tiene una frecuencia de un 0,08 al 5,8% en los diferentes estudios (en el límite inferior para la citología en medio líquido) y se asocia con patología maligna en un 8% de los casos, principalmente cervical (73). En el subgrupo de citología con atipia glandular a favor de neoplasia, la incidencia de patología maligna y premaligna en cualquier localización es del 75% y de localización endometrial es del 25% (73). El diagnóstico de patología endometrial es más frecuente en mujeres con test negativo para el virus del papiloma humano, edad avanzada o mujeres premenopáusicas con factores de riesgo para cáncer de endometrio. En estas pacientes (> 35 años y con factores de riesgo) se aconseja estudio endometrial ante una citología con atipia glandular (72).
- **Células endometriales:** La aparición de células endometriales en la citología cérvico-vaginal puede asociarse a patología endometrial, incluyendo carcinoma, en un 5% de los casos (72).

#### 1.5.5. ESTUDIO PREOPERATORIO

Dado que la estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica, los estudios preoperatorios son opcionales (I). El estudio histológico puede ser suficiente para la planificación quirúrgica (66). El objetivo de una estadificación preoperatoria es identificar a las pacientes con alto riesgo de recurrencia. La evaluación se basa principalmente en la afectación miometrial, invasión del estroma cervical y la presencia de metástasis ganglionares. La ecografía transvaginal podría tener una exactitud similar a la resonancia magnética (RM) en la evaluación miometrial y cervical, pero no aporta información sobre el estado ganglionar (66).

La realización del PET/TC aporta los mejores resultados en el diagnóstico de afectación ganglionar y metástasis a distancia. Sin embargo, la falta de reproducibilidad, su alto coste y la falta de claro beneficio clínico hacen que la realización sistemática

de pruebas de imagen no esté recomendada en todos los cánceres de endometrio, especialmente en los de tipo endometriode (I). Aunque ha mostrado valor pronóstico en la enfermedad avanzada, su uso es discutible en los estadios iniciales (66).

En mujeres con tumores de grados I y II en estadio I, se recomienda estudiar la infiltración miometrial si se plantea la realización de linfadenectomía, mediante ecografía de alta resolución, resonancia magnética pélvica (RM) o biopsia intraoperatoria. La realización de tomografía computerizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) puede utilizarse para el estudio de los ovarios, ganglios regionales, peritoneo o enfermedad metastásica en estadios avanzados (15).

En la misma línea, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) realiza las siguientes recomendaciones para el estudio preoperatorio y de extensión (Ilustración 2) (42).

Ilustración 2. Estudio preoperatorio y de extensión.

Tipo de estudio	Características	Evidencia científica
Anamnesis (OB)	Identificación de factores de riesgo	Evidencia 2C Consenso E
Exploración (OB)	Valoración del estado general de la paciente Exploración ginecológica Valoración vía abordaje	Evidencia 2C Consenso E
Analítica completa (OB)	Hemograma bioquímica Estudio coagulación	Evidencia 1C Consenso E
Rx Tórax (OB)		Evidencia 1C Consenso E
Biopsia endometrial (OB)	Tipo histológico En tipo 1 valoración del grado histológico	Evidencia 1B Consenso E
Ecografía abdominopélvica (OP)	Tamaño tumoral Valoración nivel infiltración miometrial Valoración de la infiltración del estroma cervical Valoración de anejos	Evidencia 2C Consenso E
TC abdómino pélvica (OP)	No útil para valoración de infiltración miometrial Valoración de enfermedad extrapélvica (retroperional, visceral y peritoneal) Se recomienda: - Tipo 1: si sospecha clínica de estadios avanzados - Tipo 2: en todos los casos	Evidencia 2C Consenso E
RM (OP)	Valoración de infiltración miometrial y cervical en tipo 1 con sospecha de estadios iniciales Se recomienda realizar en pacientes inoperables por valoración de estadio y adecuar campos de radioterapia	Evidencia 2C Consenso E
PET-TC (OP)	No se recomienda en el estadio primario de extensión Puede ser de utilidad en la decisión de tratamiento de la recidiva	Evidencia 2C Consenso E
CA 125 (OP)	No útil en el diagnóstico, si en el seguimiento y control de la recidiva. Se recomienda sólo en Tipo 2	Evidencia 2C Consenso E

(OB) Obligado (OP) Opcional

### **1.5.6. MARCADORES TUMORALES SÉRICOS**

Los marcadores CA125 y la proteína epididimaria humana (EH4) están relacionados con el grado histológico, el estadio, la presencia de extensión linfática, invasión miometrial y afectación cervical. Sin embargo, no se ha establecido un punto de corte ni la utilidad clínica de su medición (15).

Algunos estudios han demostrado baja correlación y una alta tasa de falsos positivos en la determinación de Ca 125 (1).

### **1.5.7. CRIBADO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO**

En 2001, la sociedad americana contra el cáncer (ACS), concluyó que no existía evidencia suficiente para realizar cribado de carcinoma endometrial en mujeres asintomáticas de alto riesgo por terapia estrogénica exclusiva, tratamiento con tamoxifeno, menopausia tardía, infertilidad, nuliparidad, obesidad, diabetes o hipertensión. En ellas, se recomienda información sobre factores de riesgo modificables y signos de alarma y la recomendación de acudir a su médico en esos casos (74).

En cuanto a las pacientes en tratamiento con tamoxifeno, se recomienda realizar sólo las revisiones rutinarias en premenopáusicas e insistir en los síntomas de alarma en las postmenopáusicas (15).

En el caso de las mujeres con riesgo muy aumentado, como Síndrome de Lynch, altas probabilidades de ser portadora de una mutación presente en su familia o sospecha de alteración cromosómica autosómica dominante que asocie predisposición a cáncer colorrectal, se recomienda la realización de ecografía transvaginal y biopsia endometrial anual desde los 35 años (74). Dadas las limitaciones del cribado, se recomienda valorar la histerectomía con doble anexectomía profiláctica cuando las pacientes cumplan su deseo genésico (15).

## **1.6. ESTADIFICACIÓN**

La estadificación tiene como objetivo definir grupos con pronóstico similar, para estandarizar el manejo terapéutico. La clasificación más utilizada es la publicada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 2009 (Ilustración 3). Se basa en la estadificación quirúrgica e incluye la evaluación de la invasión miometrial, metástasis locales y a distancia (66).



Ilustración 3. Estadificación de cáncer de endometrio.

	FIGO stage*	TNM category
Primary tumour cannot be assessed	-	TX
No evidence of primary tumour	-	T0
Carcinoma in situ	-	Tis
Tumour confined to the corpus uteri	Stage I	T1
Tumour limited to endometrium or invades less than 50% of the myometrium	Stage IA	T1a
Tumour invades 50% or more of the myometrium	Stage IB	T1b
Tumour invades cervical stroma but does not extend beyond uterus	Stage II	T2
Tumour with local or regional extension	Stage III	T3, or N1-2, or both
Tumour involves serosa or adnexa, or both	Stage IIIA	T3a
Vaginal involvement or parametrial involvement	Stage IIIB	T3b
Regional lymph node metastasis	Stage IIIC	
Regional pelvic lymph node metastasis	Stage IIIC1	N1
Regional para-aortic lymph node metastasis with or without pelvis lymph node metastasis	Stage IIIC2	N2
Tumour invades bladder or bowel mucosa, or distant metastatic disease present (or any combination thereof)	Stage IV	
Tumour invades bladder or bowel, or both	Stage IVA	T4
Distant metastatic disease (includes inguinal lymph node, intrapreitoneal disease, lung, bone, or liver)	Stage IVB	M1

TNM classification: NX (regional lymph nodes cannot be assessed), NO (no regional lymph node metastasis), and M0 (no distant metastasis). FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics. \*Either G1, G2, or G3. FIGO does not include stage = (Tis) in its classification)

Los grupos de riesgo definidos por la Sociedad Europea de Oncología Médica en 2013 clasificaban los pacientes con tumores en estadio I como alto, intermedio bajo riesgo, basándose exclusivamente en el estadio, el grado de diferenciación y el tipo histológico (75).

En el documento de consenso de 2015, se añadía la invasión del espacio linfvascular. Los aspectos moleculares, el tamaño tumoral y el estado ganglionar son aspectos considerados pero no incluidos en la clasificación (15).

La SEGO (Ilustración 4) ha señalado los siguientes factores de mal pronóstico en el cáncer de endometrio, algunos ya incluidos en la clasificación de la FIGO (42).

Ilustración 4. Factores de mal pronóstico de cáncer de endometrio.

Edad >60 años

Infiltración miometrial >50% (I)

Alto grado hisológico (tipo 1 G3 y tipo2) (I)

Infiltración espacio linfvascular

Tamaño tumoral

Afectación de tercio inferior del útero

Afectación ganglionar (I)

Afectación del estroma cervical (I)

Extensión extrauterina (I)

(I) Factores incluidos en la estadificación

Estos factores pretenden evaluar el riesgo de recurrencia y el sistema con mayor capacidad predictiva de afectación linfática y supervivencia es el de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Su estratificación en función de la afectación del espacio linfovascular mejora la planificación quirúrgica y la indicación del tratamiento adyuvante (5) (Ilustración 5).

Ilustración 5. Clasificaciones para la estratificación del riesgo.

	Low risk	Intermediate risk	High intermediate risk	High risk
PORTEC 1	Grade 1 endometrial adenocarcinoma Stage IA	Endometrial adenocarcinoma Stage I based on uterine factors Grade 1 histology and myometrial invasion of $\geq 50\%$ Grade 2 histology with any myometrial invasion Grade 3 histology with myometrial invasion $< 50\%$	Age $> 60$ years with grade 1 or 2 histology and myometrial invasion $> 50\%$	Stage III-IV disease Uterine serous carcinoma or clear-cell carcinoma of any stage
GOG99	Grade 1 or 2 endometrioid cancers confined to the endometrium Stage IA	Age $\leq 50$ years and $\leq 2$ pathological risk factors* Age 50-69 years and $\leq 1$ pathological risk factors* Age $\geq 70$ years and no pathological risk factors*	Any age and 3 pathological risk factors Age 50-69 years and $\geq 2$ pathological risk factors Age $\geq 70$ years and $\geq 1$ pathological risk factors*	Stage III-IV disease, irrespective of histology or grade Uterine serous carcinoma or clear-cell carcinoma of any stage
SEPAL	Stage IA or IB endometrioid type cancers with no LVSI	Stage IA grade 3 endometrioid adenocarcinoma with any grade of non-endometrioid carcinoma or any LVSI Stage IB, grade 1-2 endometrioid adenocarcinoma with LVSI Stage IB, grade 3 endometrioid adenocarcinoma with any grade of non-endometrioid carcinoma or any LVSI Stage IC, stage II, any grade, any LVSI	-	Stage III or IV, any grade, any LVSI
ESMO	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type	Stage IA grade 3 endometrioid type Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type	-	Stage IB grade 3 endometrioid type Non-endometrioid disease of all stages
ESMO modified	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type with no LVSI	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type with LVSI Stage IA grade 3 endometrioid type with no LVSI Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type with no LVSI	Stage IA grade 3 endometrioid type with LVSI Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type with LVSI Stage IB grade 3 endometrioid type with no LVSI	Stage IB grade 3 endometrioid type with positive LVSI Non-endometrioid disease of all stages

PORTEC 1= Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. GOG= Gynaecologic Oncology Group adjuvant radiation for intermediate-risk endometrial cancers. LVSI= Lymphovascular space invasion. SEPAL= Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer. ESMO= European Society for Medical Oncology. \*Risk factors: grade 2 or 3 histology, positive LVSI, myometrial invasion to outer third. Serous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, or other type of carcinoma.

En base a las nuevas clasificaciones en grupos de riesgo, se recomienda incluir los siguientes datos en el estudio anatomopatológico (Ilustración 6) (42):

Ilustración 6. Datos a incluir en el informe anatomopatológico con diagnóstico de carcinoma endometrial.

- 1- Descripción macroscópica de la pieza
- 2- Diagnóstico, incluyendo:
  - 1- Tipo de muestra (Tipo de biopsia o de pieza quirúrgica)
  - 2- Tipo histológico
  - 3- Grado FIGO
  - 4- Tamaño del tumor
  - 5- Localización
  - 6- Profundidad de la invasión miometrial
  - 7- Distancia y/o afectación de la serosa uterina
  - 8- Presencia o ausencia de invasión vascular, linfática o perineural
  - 9- Extensión del tumor al cérvix uterino y la trompa
  - 10- Márgenes de resección
  - 11- Estado de los ganglios linfáticos resecados (número de afectados en relación a los identificados)
  - 12- Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal
  - 13- Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral y en el miometrio
  - 14- Alteraciones en los anejos
  - 15- Otras lesiones
  - 16- Estadío pTNM
  - 17- Mención de las técnicas inmunohistoquímicas que se han realizado (receptores de hormonas esteroideas, p53, p16 etc)

Más recientemente se ha propuesto la incorporación de las características genéticas y moleculares de los tumores a las clasificaciones para estratificación del riesgo (66).

## 1.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.

Dentro de los tumores del cuerpo uterino, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores como epiteliales, mesenquimales, mixtos (epiteliales y mesenquimales), enfermedad trofoblástica gestacional, linfoides y hematopoyéticos, secundarios, y miscelánea. Los carcinomas de endometrio se incluyen en los tumores epiteliales de cuerpo uterino (Ilustración 7) (76).

## Ilustración 7. Clasificación histológica de los tumores epiteliales de endometrio.

EPITHELIAL TUMOURS AND RELATED LESIONS	
Endometrial carcinoma	
Endometrioid adenocarcinoma	
Variant with squamous differentiation	
Villoglandular variant	
Secretory variant	
Ciliated cell variant	
Mucinous adenocarcinoma	
Serous adenocarcinoma	
Clear cell adenocarcinoma	
Mixed cell adenocarcinoma	
Squamous cell carcinoma	
Small cell carcinoma	
Undifferentiated carcinoma	
Others	
Endometrial hyperplasia	
Nonatypical hyperplasia	
Simple	
Complex (adenomatous)	
Atypical hyperplasia	
Simple	
Complex	
Endometrial polyp	
Tamoxifen-related lesions	

El grado histológico está definido por la cantidad de componente sólido, siendo grado 1 si presenta menos de un 5% de áreas sólidas, grado 2 entre un 6 y un 50% y grado 3 con más de un 50%. La atipia nuclear importante (hipercromasia, pleomorfismo, aglutinación de la cromatina y pérdida de la polaridad celular) o la presencia de necrosis, elevan el grado histológico. El grado nuclear prevalece sobre el grado arquitectural en los carcinomas serosos, de células claras, escamosos e indiferenciados, que se consideran lesiones de grado 3 (77).

### 1.7.1. LESIONES ENDOMETRIALES PREINVASIVAS:

- **Neoplasia intraepitelial de endometrio:**  
El diagnóstico diferencial entre la hiperplasia compleja con atipias y el carcinoma endometriode bien diferenciado es complejo. La invasión estromal puede ser un criterio de diferenciación entre ambas entidades además de un predictor de su comportamiento maligno.  
Sin embargo, la invasión estromal es difícil de evaluar por la fragmentación

que ofrecen las muestras endometriales y porque muchos adenocarcinomas de grado 1 tienen poca atipia citológica mientras que la hiperplasia atípica puede mostrar alteraciones nucleares severas que dificultan la diferenciación entre hiperplasia y carcinoma.

El término hiperplasia endometrial atípica ha sido sustituido por el de neoplasia intraepitelial de endometrio. Esta es la verdadera lesión premaligna endometrial, y su diagnóstico diferencial de la hiperplasia endometrial y el carcinoma endometrioide bien diferenciado es esencial para evitar el infra y el sobre tratamiento. La clasificación clásica de la hiperplasia endometrial en 4 grupos (simple sin atipia, simple con atipia, compleja sin atipia y compleja con atipia) establecida en 1994 por la organización mundial de la salud, ha sido sustituida por otro sistema de clasificación publicado en 2005. Éste distingue 3 categorías de enfermedad: 1) benigna (hiperplasia endometrial benigna); 2) premaligna (neoplasia intraepitelial de endometrio) y 3) maligna (adenocarcinoma de endometrio de tipo endometrioide bien diferenciado). Su reproducibilidad y aproximación al pronóstico son mayores que con la clasificación en 4 grupos (78).

- **Carcinoma intraepitelial seroso de endometrio:** También llamado carcinoma endometrial in situ y carcinoma seroso superficial. Es la considerada lesión precursora o in situ del adenocarcinoma seroso de endometrio. Es una lesión no invasiva en la que la superficie endometrial y el epitelio glandular benignos (habitualmente atróficos) se sustituyen por células malignas similares a las de los carcinomas serosos invasivos. Habitualmente coexiste con el carcinoma seroso invasivo (o de células claras ) y su pronóstico es similar porque puede asociar enfermedad diseminada incluso en ausencia de carcinoma invasor en el endometrio (76).

Debido a estos hallazgos, el carcinoma intraepitelial seroso de endometrio no puede considerarse una lesión inicial. La displasia glandular endometrial tiene las mismas características que éste salvo por su capacidad de invasión y ha mostrado evidencia clinicopatológica de que ésta es la lesión precursora de los carcinomas serosos y de células claras de endometrio. La mutación del P53 está presente en más de un 95% de los tumores serosos, pero también en un 72% de los carcinomas intraepiteliales serosos y en un 43% de las displasias glandulares endometriales, lo que apoya su papel como precursor de estos tumores. Esta mutación parece jugar un papel importante en el desarrollo tumoral inicial. La presencia de la misma

mutación en el precursor y en el carcinoma invasivo parece demostrar un crecimiento clonal desde la displasia glandular endometrial hasta el carcinoma escamoso invasivo (79).

### **1.7.2. NEOPLASIAS INVASIVAS DE ENDOMETRIO:**

- **Variantes típicas de adenocarcinoma endometriode:** El carcinoma endometriode contiene glándulas similares a las del endometrio normal (76). Es frecuente encontrar los distintos patrones histológicos en asociación con la forma habitual de carcinoma de tipo endometriode por lo que la mayor parte de la lesión debe mostrar las características histológicas de cada subtipo para considerarse una entidad diferente.
- **Adenocarcinoma endometriode con diferenciación escamosa:** La diferenciación escamosa se presenta en un 20-50% de los casos de carcinoma de endometrio y deben presentarla en al menos el 5% del tumor para ser clasificado como tal (77). Este componente no debe considerarse como componente sólido, por lo que no aumentaría el grado histológico (76). Estos tumores tienen peor pronóstico que los adenocarcinomas endometrioides típicos (77).
- **Adenocarcinoma villoglandular o papilar:** Es la segunda variante en frecuencia (76). Se caracteriza por formaciones de arquitectura papilar con tallos fibrovasculares y células cúbicas o cilíndricas con mínima estratificación y pleomorfismo nuclear leve. Es importante distinguirlo de las formaciones papilares de la variante papilar del carcinoma seroso, que habitualmente presenta atipia nuclear marcada y es de alto grado histológico. El carcinoma villoglandular invade el miometrio sólo superficialmente, se diagnostica en estadios precoces y presenta mejor pronóstico que el carcinoma endometriode típico (77).
- **Carcinoma secretor:** Supone menos del 1% de los carcinomas. Sus células son bien diferenciadas, con mínima atipia e histológicamente similares a las de endometrio secretor. El endometrio no tumoral adyacente suele mostrar signos de estímulo estrogénico prolongado. Su diagnóstico en estadios tempranos y su bajo grado histológico y citológico le confieren un excelente pronóstico (77).
- **Carcinoma de células ciliadas:** Es una variante muy poco frecuente. Su

morfología consiste en glándulas revestidas por células ciliadas con citoplasma eosinófilo y atipia nuclear mínima. Es un tumor típicamente asociado a la exposición a estrógenos (77).

- **Carcinoma mucinoso:** Es un tipo histológico de bajo grado y el menos frecuente de los adenocarcinomas. La presencia de mucina intracitoplasmática es el criterio necesario para ser clasificado como carcinoma mucinoso. Histológicamente, la glándulas del tumor están recubiertas por epitelio cilíndrico con células secretoras de mucina similares a los epitelios endocervical o gastrointestinal (77). Habitualmente son de grado I y tienen buen pronóstico (76).
- **TIPOS HISTOLÓGICOS AGRESIVOS DE CARCINOMA DE ENDOMETRIO:**  
Suponen menos de un 20% de los casos pero son responsables de la mayor parte de la mortalidad (77).
- **Carcinoma seroso:** Se presenta en un 5-10% de los casos de cáncer de endometrio. Es una variante agresiva con diagnóstico tardío (estadios III-IV) y se asocia a frecuente invasión miometrial y del espacio linfvascular. Son tumores de mal pronóstico con un 25-35% de supervivencia a 5 años. La media de edad de estas pacientes suele ser superior (70 años) a la del carcinoma endometriode y sólo en el 20 % de las pacientes se ha observado relación con el uso de estrógenos (frente a un 53% en el caso de los adenocarcinomas endometrioides). Estos tumores presentan predilección por la diseminación peritoneal como los tumores ováricos, aunque también se diseminan por vía hematógena, preferentemente a hígado y pulmón (77). Las papilas que presentan tienen ejes fibrovasculares anchos, con procesos secundarios o terciarios y con pérdida de la orientación perpendicular a la membrana basal. Los núcleos celulares son redondeados, mal diferenciados y con posición apical en lugar de basal. Es frecuente encontrar figuras de mitosis, células multinucleadas, nidos de componente sólido y necrosis. Los cuerpos de psammoma se distinguen en un tercio de los casos (76).
- **Carcinoma de células claras:** Supone un 1-5% de los cánceres de endometrio, y es casi exclusivo de la postmenopausia. El citoplasma de las células es claro y eosinofílico por el acúmulo de glucógeno, y el grado nuclear es casi exclusivamente elevado (grado 3) (77). El patrón arquitectural puede ser tubular, papilar, tubuloquístico o sólido, o una mezcla de ellos. Estas pacientes suelen diagnosticarse también en estadios tardíos y tienen mal



pronóstico, aunque cuando están limitados al útero, su pronóstico es mejor que el de los tumores serosos del mismo grado (76).

- **Carcinoma de células escamosas:** Son tumores muy poco frecuentes y para catalogarse como tales se tiene que haber descartado la afectación del cérvix y la presencia de adenocarcinoma endometriode en el endometrio. Si cérvix y endometrio están afectados se considera un primario cervical; y si existe componente endometriode, se considera una diferenciación escamosa extensa de este tumor endometrial (77). Se presenta en mujeres de edad avanzada, frecuentemente asociado a estenosis cervical y piometra. Su pronóstico es similar al de otros cánceres agresivos por su frecuente invasión endometrial y extensión extrauterina (76).
- **Carcinoma de células transicionales:** Son tumores extremadamente infrecuentes compuestos en un 90% por epitelio similar al urotelio (menor cantidad de este componente clasificaría el tumor como mixto). Frecuentemente son de grado 2 o 3 y de patrón sólido. Un 22% de los escasos casos descritos han presentado positividad para el VPH 16, por lo que se sugiere un papel de este patógeno en su desarrollo (76).
- **Carcinoma indiferenciado:** Son tumores sin clara diferenciación glandular ni escamosa y son similares a los tumores de células pequeñas de otras localizaciones; aunque también se han descrito tumores indiferenciados con células gigantes multinucleadas. Independientemente de la presentación, su pronóstico es comparable al de cualquier carcinoma endometrial grado 3 (77).
- **Carcinoma de células pequeñas:** Supone un 1% de los cánceres de endometrio y su histología es similar a los tumores de células pequeñas pulmonares. Sin embargo, su pronóstico es mejor, con un 60% de supervivencia a 5 años en los estadios iniciales (76).
- **Carcinoma mixto:** Contienen más de un tipo histológico y el segundo tipo más frecuente tiene que representar al menos un 10% del volumen tumoral para clasificarlo dentro de este grupo. Su pronóstico parece estar determinado por el componente de mayor grado (77).

Además de esta clasificación histopatológica, existe otra clasificación basada en aspectos clínicos, epidemiológicos y patológicos propuesta por Bokhman en 1983. Se trata de una clasificación dual en la que los cánceres de tipo I (65% del total)

aparecen en mujeres con obesidad e hiperestronismo; suelen ser cánceres mejor diferenciados, con menos invasión miometrial, alta sensibilidad al tratamiento con gestágenos y pronóstico favorable (80).

Los del tipo II (35% del total) tienen menor relación con factores endocrinológicos y se originan sobre endometrios atróficos, son menos diferenciados, con mayor tendencia a la invasión miometrial, alta frecuencia de metástasis y diseminación linfática, escasa sensibilidad a gestágenos y peor pronóstico (80).

El cáncer de endometrio incluye un grupo de tumores biológica, clínica, morfológica y genéticamente heterogéneos. Las clasificaciones tradicionales no tienen en cuenta esta heterogeneidad y aunque reflejan el pronóstico, tienen una capacidad limitada de predecir la respuesta al tratamiento. La clasificación genómica se ha propuesto como estrategia para evaluar el pronóstico e identificar potenciales dianas terapéuticas para los diferentes subgrupos de la enfermedad (81).

## 1.8. GENÉTICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.

Existen datos moleculares que apoyan la clasificación de Bokhman. Los cánceres de tipo I se asocian preferentemente a mutaciones en los genes PTEN, KRAS, CTNNB y PIK3CA e inestabilidad de microsatélites. Los carcinomas tipo II muestran mutaciones en el gen p53 y amplificación de HER2. Ambos tipos de tumores difieren también a nivel transcripcional y en el número de copias de los genes alterados (Ilustración 8) (81).

Ilustración 8. Clasificación dicotómica del cáncer de endometrio.

	Type I	Type II
<b>Clinical endocrinological and morphological components (Bokhman classification<sup>5</sup>)</b>		
Distribution	60-70%	30-40%
Reproductive function	Decreased	No disturbances
Onset of menopause	After age 50 years	Younger than age 50 years
Background endometrium	Hyperplasia	Atrophy
Oestrogen associated	Yes	No
Associated obesity, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus	Yes	No
Tumour grade	Low (grades 1-2)	High (grade3)
Myometrial invasion	Superficial	Deep
Potential for lymphogenic metastatic spread	Low	High
Prognosis	Favourable	Unfavourable
Sensitivity to progestagens	High	Low
Outcome (5 years survival)	86%	59%
<b>Clinicopathological and molecular correlates<sup>7-10</sup></b>		
Prototypical histological type	Endometrioid	Serous
Oestrogen-receptor or progesterone-receptor expression	High	Low
Stage at diagnosis	Early (FIGO stage I-II)	Advanced (FIGO stage III-IV)
<b>Common genetic alterations<sup>10-17</sup></b>		
PTEN mutation	52-78%	1-11%
PIK3CA mutation	36-52%	24-42%
PIK3R1 mutation	21-43%	0-12%
KRAS mutation	15-43%	2-8%
ARID1A mutation	25-48%	6-11%
CTNNB1 mutation	23-24%	0-3%
TP53 mutation	9-12%	60-91%
PPP2R1A mutation	5-7%	15-43%
HER2 amplification	0	27-44%
Microsatellite instability	28-40%	0-2%

FIGO= International Federation of Gynaecology and Obstetrics.

Sin embargo, a pesar de que la clasificación dicotómica es útil, ambos grupos son heterogéneos y además, existen tumores en que se superponen características de ambos tipos. Además, las características de las pacientes en que fueron definidos los grupos en los años 80 pueden haber cambiado en cuanto la distribución de los factores de riesgo, y existen factores de riesgo comunes a ambos tipos (obesidad, diabetes...). Entre un 10 y un 19% de los carcinomas endometrioides son de alto grado y tienen características clínicas, histopatológicas y moleculares intermedias entre las de los tipos I y II o más cercanas a tumores de tipo II. De la misma forma, un pequeño porcentaje de tumores serosos tienen relación con hiperplasia endometrial, y escasa frecuencia de invasión miometrial. Además, algunos tipos histológicos como células claras o indiferenciados no están incluidos ni encajan en la clasificación de Bokhman (81).

A nivel anatomopatológico, a veces es difícil clasificar los tumores, especialmente los de alto grado, incluso siendo estudiados por patólogos experimentados y con el uso de la inmunohistoquímica. Además, la concordancia interobservador en la evaluación de factores de mal pronóstico, como el grado histológico y la invasión del espacio linfvascular, es escasa (82).

A nivel molecular, los tipos de Bokhman se solapan frecuentemente en las alteraciones genéticas que presentan. Por ejemplo, las mutaciones en PIK3CA se presentan en el 52% de los tumores endometrioides y hasta en el 42% de los serosos; y las de TP53, presentes en el 75% de los tumores serosos, aparecen también el 12% de los endometrioides (81).

### **1.8.1. ALTERACIONES GENÉTICAS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

Las investigaciones iniciales se centraban en genes únicos, pero los estudios de secuenciación actuales permiten un estudio amplio del genoma. Los diferentes genes candidatos se han estudiado para detectar la presencia de mutaciones y de aberraciones en el número de copias (81).

Los carcinomas endometriales presentan una elevada carga de mutaciones relacionadas principalmente con las vías de señalización que regulan el crecimiento, la supervivencia de las células y la transcripción genética (81).

La vía de señalización de la fosfatidilinositol cinasa 3 (PI3K)/proteína cinasa B (Akt) es la más frecuentemente alterada en los carcinomas endometrioides y el 80% tienen una o más mutaciones somáticas que la afectan. El gen PTEN (localizado en 10q23) es un gen supresor de tumores que regula negativamente esta vía. Su inactivación puede deberse a mutación, degradación de la proteína que codifica

o metilación del promotor, lo que conllevaría una proliferación celular aberrante e inhibición de la apoptosis. Las alteraciones en el gen PTEN están presentes en hasta el 80% de los carcinomas endometrioides, el 10% de los no endometrioides, el 20% de las hiperplasias y el 55% de las lesiones precancerosas. Por ello, es probable que las mutaciones en PTEN sean uno de los eventos iniciales en el desarrollo de cáncer de endometrio. PIK3CA, PIK3R1 y PIK3R2 son genes implicados en la vía de la PIK3/Akt. Las mutaciones de PIK3CA se presentan en hasta un 35% de los carcinomas endometrioides y el 15% de los no endometrioides y con frecuencia coinciden con las mutaciones del gen PTEN. Las mutaciones de PIK3R1 y PIK3R2 están presentes en el 20 y 5% de los cánceres de endometrio, respectivamente. El aumento de la actividad AKT está documentada en el cáncer de endometrio (83).

La mutación de PIK3CA se presenta con frecuencia tanto en carcinomas endometrioides como serosos, mientras que las de PTEN, PIK3R1 y KRAS son menos frecuentes en estos últimos (81).

El conocimiento de estas vías de señalización y su papel determinante en el desarrollo y progresión del cáncer ha llevado al desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos a ellas (83).

En hasta un 45% de los carcinomas serosos, la vía del PI3K/AKT/mTOR puede ser activada por amplificaciones en el gen HER 2 (81). La amplificación de HER 2 en el cáncer de endometrio es un factor de mal pronóstico independiente de factores tan importantes como la invasión miometrial y la presencia de metástasis. A pesar de ser un tumor hormonodependiente, la presencia de receptores para estrógenos y progesterona no ha sido utilizada como factor pronóstico. Los tumores más agresivos son aquellos con receptores de estrógenos y progesterona negativos y con amplificación de HER 2. Este tipo de lesiones se asocian a una menor supervivencia, mayor frecuencia de histología no endometriode, estadio y grado más avanzado, mayor infiltración miometrial y metástasis, y mayor expresión de proteína p53 mutada. Se ha sugerido que el estado de HER 2, y los receptores de estrógenos y progesterona pueden utilizarse como predictores de respuesta al tratamiento como ocurre con el cáncer de mama (84).

El oncogen KRAS es clave en la vía de señalización RAS-MAPK (cascada de señalización del receptor del factor de crecimiento epitelial o EGFR) y su mutación está relacionada con el desarrollo de diferentes carcinomas epiteliales con diferenciación mucinosa. Su mutación conlleva la activación constante de esta vía sin ligando. La mutación de KRAS se ha encontrado hasta en un 55% de las lesiones mucinosas endometriales

con atipia y en el 86% de los carcinomas mucinosos, lo que sugiere su implicación en la patogenia y progresión de estos tumores (85). Independientemente de la diferenciación mucinosa, la mutación del gen KRAS se ha detectado en un 10-30% de los carcinomas endometriales (en un 45% de los endometrioides y en el 10% de los serosos). El 60-80% de los cánceres de endometrio sobreexpresan el EGFR. Por ello, sus inhibidores podrían ser una opción terapéutica en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica (86).

Las alteraciones en la vía de la Wnt/B-catenina, especialmente la pérdida de expresión de la E-Cadherina, se detectan en un 50% de los carcinomas endometrioides y hasta en un 80% de los serosos. El acúmulo de B-catenina nuclear, marcador de la activación de la vía de la Wnt/B-catenina, y el aumento de función de CTNNB1 (B-catenina) son alteraciones casi exclusivas de los tumores endometrioides (81). La inestabilidad de microsatélites (alteración del número de repetición de estas secuencias de ADN) principalmente por la hipermetilación del gen MLH1 se presenta en un tercio de los carcinomas endometrioides esporádicos, pero es rara en los serosos (81).

Las mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 están presentes en el 90% de los cánceres serosos, en el 30% de los endometrioides de alto grado y en el 10% de los de bajo grado. Su presencia en el 75% de los carcinomas intraepiteliales serosos de endometrio (precursores de los tumores serosos) apoya la hipótesis de que esta mutación es un evento temprano en la carcinogénesis (81).

Las mutaciones en ARID1A, implicado en la regulación de la transcripción, o la pérdida de la expresión de la proteína que codifica (BAF250a) se presentan tanto en carcinomas endometrioides de alto y bajo grado como en carcinomas serosos y de células claras, metástasis de carcinomas endometrioides e hiperplasias endometriales complejas con atipias. Por ello, se ha propuesto que juegan un papel en la progresión tumoral (81).

Las mutaciones en PPP2R1A, relacionado con un complejo con efecto supresor de tumores, se presentan en un 40% en carcinomas serosos y en escasa frecuencia en los endometrioides. Su papel en la progresión tumoral está por determinar (81).

Las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) se han encontrado en el 10-12% de los carcinomas de endometrio. En el endometrio normal, se expresa principalmente en fase secretora y parece tener un efecto supresor de tumores. La activación de tirosina cinasas es un mecanismo común

de carcinogénesis. Las alteraciones moleculares en este receptor (sobreexpresión o mutaciones puntuales) se han encontrado principalmente en los carcinomas endometrioides (87). Se encuentran frecuentemente asociadas a mutaciones del gen PTEN mientras que son mutuamente excluyentes con las mutaciones de KRAS, lo que sugiere que ambos utilizan principalmente la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). Varios compuestos anti-FGFR han sido probados en ensayos clínicos en casos de enfermedad avanzada o recurrencia de carcinomas endometrioides (88).

Los actuales estudios de secuenciación del exoma han revelado la presencia de mutaciones en otros muchos oncogenes y genes supresores de tumores (81).

Los estudios moleculares presentan una alta concordancia entre el resultado de las muestras de biopsia e histerectomía, a diferencia de lo que ocurre con el grado y el tipo histológico (82).

### **1.8.2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

El atlas de genómica del cáncer publicó en 2013 un análisis genómico, transcriptómico y proteómico del cáncer de endometrio mediante el que clasificó los tumores en 4 grupos (89):

- **Ultramutados en polimerasa  $\xi$  (POLE ultramutated):** Presentan gran cantidad de mutaciones y mutaciones en los “puntos calientes” de mutación del gen de la polimerasa, que cataliza la hebra principal durante la replicación del ADN, regula el ciclo celular, el remodelamiento de la cromatina y la reparación del ADN (90). Presentan también aberraciones genéticas con bajo número de copias, aumento de transversiones C→A, y mutaciones en los genes PTEN, PIK3R1, PIK3CA, FBXW7, ARID y KRAS. Son tumores de buen pronóstico (81).
- **Hipermutados con inestabilidad de microsatelites:** Presentan gran cantidad de mutaciones y disminución del número de copias, pero sin mutación en el gen de la polimerasa (89). La expresión del gen MLH1 está disminuida en este grupo de tumores (Cancer Genome Atlas Research Network et al. 2013). Es un gen relacionado con la reparación de errores en el ADN y está frecuentemente mutado en el síndrome de Lynch (15). Presentan también aberraciones genéticas con bajo número de copias, deleciones de RPL22 (proteína ribosomal L22, relacionada con la síntesis

proteica) y mutaciones en KRAS y PTEN (81); así como en otros genes y alteraciones en vías metabólicas cuya relación con el cáncer de endometrio era desconocida (90). La inestabilidad de microsatélites se presenta con más frecuencia en tumores de alto grado histológico.

- **Con disminución de número de copias:** Presentan la mayor estabilidad de microsatélites pero una alta frecuencia de mutaciones en el gen CTNNB1, que mantiene los epitelios de revestimiento de diferentes órganos como el endometrio. Presentan un aumento de la expresión del gen del receptor de la progesterona, lo que los hace hormono-dependientes (89) y mutaciones en más de 16 genes, algunos previamente no relacionados con el carcinoma de endometrio (90). Incluye carcinomas endometrioides grado 1 y 2 (81).
- **Con aumento del número de copias:** Este grupo de tumores presenta alteraciones que dan lugar a la disregulación del ciclo celular (CCNE1, PIK3CA, MYC y CDKN2A) y mutación del gen TP53 (89). Las mutaciones de los genes PTEN y KRAS son muy infrecuentes y son de mal pronóstico. Incluye casi todos los tumores serosos, algunos mixtos y el 25% de los carcinomas endometrioides grado 3 (81).

La clasificación genómica y la comparación entre las distintas clasificaciones del cáncer de endometrio se muestran en las Ilustraciones 9 y 10 (81).

Ilustración 9. Clasificación genómica del cáncer de endometrio

	POLE (ultramutated)	MSI (hypermuted)	Copy-number-low (endometrioid)	Copy-number high (serous-like)
Copy-number aberrations	Low	Low	Low	High
MSI/ <i>MLH1</i> methylation	Mixed MSI high, low, stable	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high (232x10 <sup>-6</sup> mutations/Mb)	High (18x10 <sup>-6</sup> mutations/Mb)	Low (2.9x10 <sup>-6</sup> mutations/Mb)	Low (2.3x10 <sup>-6</sup> mutations/ Mb)
Genes commonly mutated (prevalence)	<i>POLE</i> (100%) <i>PTEN</i> (94%) <i>PIK3CA</i> (71%) <i>PIK3R1</i> (65%) <i>FBXW7</i> (82%) <i>ARIDIA</i> (76%) <i>KRAS</i> (53%) <i>ARIDIA</i> (76%) <i>KRAS</i> (53%) <i>ARID5B</i> (47%)	<i>PTEN</i> (88%) <i>RPL22</i> (37%) <i>KRAS</i> (35%) <i>PIK3CA</i> (54%) <i>PIK3R1</i> (40%) <i>ARIDIA</i> (37%)	<i>PTEN</i> (77%) <i>CTNNB1</i> (52%) <i>PIK3R1</i> (33%) <i>ARIDIA</i> (42%)	<i>TP53</i> (92%) <i>PPP2R1A</i> (22%) <i>PIK3CA</i> (47%)
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous endometrioid, and mixed serous and endometrioid
Tumour grade	Mixed (grades 1-3)	Mixed (grades 1-3)	Grades 1 and 2	Grade 3
Progression-free survival	Good	Intermediate	Intermediate	Poor

The four genomic classes were identified by The Cancer Genome Atlas Network11 by combining information mutations, copy-number aberrations, and microsatellite instability. General characteristics of the genomic classes are shown. Mb= megabase. MSI= microsatellite instability.



Ilustración 10. Sistemas de clasificación del cáncer de endometrio.

	Bokhman <sup>5</sup>	WHO <sup>6*</sup>	The Cancer Genome Atlas <sup>7</sup>
Basis	Clinical and epidemiological features	Histological features	Genome-wide genomic characterisation
Categories	Type I	Endometrioid	POLE (ultramutated), MSI (hypermutated), copy-number low (endometrioid), copy-number high (serour-like) Copy-number high (serous-like) NA
	Type II	Serour Clear cell	

MSI= microsatellite instability \*WHO mucinous, squeamous-cell, transitional-cell, small-cell, and undifferentiated carcinoma subtypes were nt considered in Bokhman's classification

Esta clasificación tiene implicaciones pronósticas y sobre la elección del tratamiento además de poder guiar estudios sobre dianas terapéuticas específicas. Además de en la cohorte inicial, la clasificación en estos 4 grupos ha podido ser reproducida en otros estudios (82).

Integrar los marcadores moleculares con los parámetros histopatológicos, puede aportar el mayor valor pronóstico. La utilización de biomarcadores como P53 y POLE puede aportar la identificación de tumores de mal pronóstico que podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante; o aquellos que pueden evitar la radio y quimioterapia a pesar de su grado histológico respectivamente (81). La identificación de biomarcadores en los tumores pueden ayudar a predecir la sensibilidad o resistencia de los mismos a los distintos esquemas de quimioterapia (83); así como indicar cirugías conservadoras de la fertilidad en mujeres jóvenes con bajo riesgo de enfermedad metastásica (82).

La detección de biomarcadores con utilidad clínica definida también debería poder integrarse en las estrategias diagnósticas del carcinoma de endometrio (81).

Obtener el perfil mutacional de los cánceres de endometrio es prometedor pero la metodología es cara y compleja y no puede estar al alcance de todos los centros; aunque la clasificación del TCGA ha podido ser reproducida con métodos moleculares relativamente sencillos (82).

## 1.9. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

### 1.9.1. TRATAMIENTO CONSERVADOR

- **Enfermedad recurrente o tratamiento primario en caso de contraindicación para la cirugía:**

Los gestágenos han sido utilizados en el cáncer de endometrio recurrente y como tratamiento primario en pacientes con comorbilidad importante que contraindica el tratamiento quirúrgico. Los gestágenos suprimen la actividad proliferativa del endometrio a través de la diferenciación celular. A pesar de que se han publicado tasas de respuesta completa de hasta un 75% en estas pacientes, un tercio de ellas recurren una media de 20 semanas tras el cese del tratamiento. Un 80% de las pacientes que recurren tienen de nuevo buena respuesta al reiniciar el tratamiento (91).

El acetato de medroxiprogesterona en dosis de 200-600 mg/día o el acetato de megestrol en dosis de 160-320 mg/día son regímenes habitualmente utilizados. Las dosis y duración del tratamiento óptimos no han sido establecidos (91).

- **Preservación de la fertilidad en pacientes jóvenes:**

Un 25% de los cánceres de endometrio afectan a mujeres premenopáusicas (92) y un 4% a mujeres menores de 40 años (15). El porcentaje está en aumento debido al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo y muchas de estas pacientes van a manifestar deseo genésico no cumplido (93). Las mujeres jóvenes tienen mejor pronóstico con mayor porcentaje de diagnóstico en estadios iniciales y de enfermedad de bajo grado. La histerectomía con doble anexectomía tiene una tasa de supervivencia a 5 años, que llega hasta el 93% pero supone la pérdida definitiva de la capacidad reproductiva (15). El manejo conservador puede considerarse en pacientes con carcinoma endometrioide estadio IA con ausencia de infiltración miometrial y grado I o lesiones premalignas endometriales. La paciente debe ser informada de que este manejo no está estandarizado y debe aceptar realizar controles frecuentes durante el tratamiento, así como de la indicación de tratamiento quirúrgico en caso de fracaso del mismo o tras cumplir su deseo genésico (15).

Las opciones para estas pacientes incluyen la vitrificación de ovocitos o

embriones antes de la histerectomía, el uso de gestágenos seguido de una técnica de reproducción asistida o la histerectomía con linfadenectomía y conservación de ovarios para una futura gestación subrogada. El tratamiento más utilizado se basa en el uso de gestágenos para conseguir un periodo libre de enfermedad durante el que conseguir una gestación (93).

El uso de los distintos tipos de gestágenos orales o parenterales solos o combinados han mostrado tasas globales de respuesta de entre un 65% (92) y un 77% (94). Aunque las diferencias no han sido significativas en todos los estudios, se ha sugerido que la respuesta prolongada es significativamente mayor en caso de lesiones premalignas que en carcinomas (65 vs 48%); y la tasa de recurrencia es mayor en los casos de carcinoma (35 vs 23%). Las tasas de recurrencia y progresión en cada grupo deben interpretarse con cautela dado que hasta un 40% de las hiperplasias atípicas coexisten con áreas de carcinoma (94). El tratamiento con el DIU liberador de levonorgestrel (Mirena®) asociado a análogos de la GnRH durante 6 meses ha conseguido tasas de respuesta completa del 95% en hiperplasia atípica y del 57% en carcinoma endometrial; y de progresión del 5 y el 28%, respectivamente (95). El tratamiento conservador con gestágenos solos o combinados durante al menos 6 meses es un tratamiento seguro y moderadamente eficaz para pacientes con enfermedad en estadios iniciales y deseo genésico. La eficacia individual de cada régimen de tratamiento es difícil de establecer con los datos publicados. El estado de los receptores para estrógenos y progesterona no tiene un claro papel en la predicción de la respuesta al tratamiento (92).

Cuando estas pacientes se someten a técnicas de reproducción asistida, las tasas de gestación mediante fecundación in vitro son similares a las globales para la técnica (93).

### **1.9.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:**

La histerectomía total extrafascial con doble anexectomía es el tratamiento de elección en el estadio I. La extirpación ovárica tiene como objetivo la prevención de tumores ováricos y descartar la presencia de metástasis ováricas del carcinoma endometrial. La conservación de los ovarios en mujeres menores de 45 años para evitar la menopausia precoz puede plantearse en caso de carcinomas endometrioides en estadio IA y sin afectación extrauterina, ya que su extirpación no ha demostrado un aumento en la supervivencia global. En este caso se extirparían únicamente

útero y trompas (15). Cuando exista afectación cervical o dudas sobre el origen endometrial o endocervical del tumor estará indicado realizar una histerectomía radical (66).

La vía laparoscópica es de elección en el caso de las pacientes de riesgo bajo e intermedio y puede valorarse en las de alto riesgo (15). La estadificación requiere la minuciosa exploración de la cavidad abdominal con toma de biopsias si fuese preciso (66). El lavado peritoneal para estudio histológico no está estandarizado (15). Las pacientes no candidatas a la cirugía estándar pueden someterse a una histerectomía con doble anexectomía por vía vaginal o a radioterapia, radioterapia asociada a braquiterapia y hormonoterapia como tratamientos alternativos (15).

En los estadios avanzados, la citorreducción quirúrgica es el tratamiento de elección. La citorreducción completa parece aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La exenteración puede plantearse en enfermedad localmente avanzada en pacientes seleccionadas y en recidivas centrales postradioterapia (15).

### **1.9.3. LINFADENECTOMÍA:**

La linfadenectomía forma parte de la cirugía de estadificación del cáncer de endometrio. La linfadenectomía recomendada debe ser pélvica y paraaórtica hasta los vasos renales, ya que el muestreo ganglionar no ha mostrado utilidad. El efecto terapéutico de la linfadenectomía no ha sido demostrado, pero sí su utilidad para la estadificación, definición del pronóstico e indicación del tratamiento adyuvante (15). Ningún ensayo clínico ha podido demostrar que la linfadenectomía aumente la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad en los estadios iniciales, mientras que aumenta el tiempo operatorio, la pérdida hemática y la morbilidad por linfedema. La linfadenectomía no estaría indicada por tanto en carcinomas endometrioides estadio IA grado 1 o 2, por su baja tasa de metástasis ganglionares (en torno al 2%) (15).

La biopsia selectiva del ganglio centinela supone una actitud intermedia entre la no extirpación ganglionar (dejando alguna pequeña afectación ganglionar) y la extirpación completa (añadiendo un procedimiento innecesario, para la mayoría de las pacientes con ganglios negativos) (15) y tendría su indicación en pacientes con enfermedad sin aparente extensión fuera del útero (96). Las tasas globales de detección de ganglio centinela son superiores al 80% (97). La detección de afectación ganglionar global (pélvica y paraaórtica) es doble asociando biopsia del ganglio centinela a la linfadenectomía que con la linfadenectomía exclusiva, con

una 97% de diagnósticos correctos y una tasa de falsos positivos menor del 3% (96). Además, añade un estudio exhaustivo de las micrometástasis, que se detectan en un 40-60% de los pacientes, aunque su significado clínico aún se desconoce (96,97). La inyección puede realizarse a nivel cervical o corporal (miometrial o peritumoral guiada mediante histeroscopia o ecografía). La inyección corporal o cervical profunda muestra mayores tasas de detección global y de ganglio centinela paraaórtico. La inyección cervical muestra mayores tasas de detección de ganglio centinela bilateral. Las mejores tasas globales de detección y de detección de ganglio centinela bilateral se obtienen utilizando una combinación de azul de metileno con tecnecio coloidal (requiere inyección previa a la cirugía) o con indocianina (97). En estadios I y II, la biopsia selectiva ha demostrado influencia en el tratamiento quirúrgico y en la indicación del tratamiento adyuvante (98).

Por su mayor tasa de afectación ganglionar, la realización de linfadenectomía completa estaría indicada en tumores estadio IA grado 3, estadio IB y II (15). En el caso de los tumores no endometrioides, la linfadenectomía estaría indicada incluso en los estadios iniciales. La omentectomía se añadiría a la histerectomía con doble anexectomía y linfadenectomía sólo el caso de tumores serosos (15).

#### **1.9.4. TRATAMIENTO ADYUVANTE:**

En torno a un 55% de las pacientes con carcinoma de endometrio tienen enfermedad confinada al útero y pueden ser tratadas únicamente con cirugía, con una supervivencia libre de enfermedad superior al 95% a los 5 años (66).

Los grupos de riesgo han sido definidos en función de factores pronóstico histopatológicos con el fin de identificar aquellas pacientes con alto riesgo de recidiva que puedan beneficiarse del tratamiento adyuvante. La edad, el estadio, la profundidad de invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral, el tipo histológico y la invasión del espacio linfovascular son factores de riesgo bien definidos. Existen varias clasificaciones del riesgo en 4 grupos: riesgo bajo, riesgo intermedio, riesgo intermedio-alto y riesgo alto (15).

Los factores de riesgo incluidos en cada una de las clasificaciones se muestran en la ilustración 5 (66).

- **Riesgo bajo (15):** El riesgo de recidiva tras tratamiento exclusivamente quirúrgico es inferior al 5%, por lo que no está recomendado tratamiento adyuvante.
- **Riesgo intermedio (15):** En pacientes de riesgo intermedio, se recomienda el

uso de braquiterapia para reducir el riesgo de recidiva local a nivel vaginal. El tratamiento con radioterapia externa no aumenta la supervivencia global.

- **Riesgo intermedio-alto (I5):** En pacientes con linfadenectomía sin afectación ganglionar, se recomienda braquiterapia para reducir el riesgo de recidiva a nivel vaginal. En pacientes no sometidas a linfadenectomía se recomienda la radioterapia externa si presentan afectación del espacio linfovascular con el fin de reducir la recurrencia pélvica; y la braquiterapia si no existe afectación del espacio linfovascular para reducir la recidiva vaginal. No existe consenso acerca del uso de la quimioterapia en este grupo de pacientes.
- **Riesgo alto (I5):** Estas pacientes presentan un alto riesgo de recidiva pélvica y de metástasis a distancia. En este grupo se incluyen diferentes tipos de tumores y diferentes estadios. Independientemente del tipo histológico, las pacientes en estadio I presentan una supervivencia global a los 5 años del 85-90%, mientras que es del 20-25% para las pacientes en estadio IV. Independientemente del estadio, las pacientes con tumores endometrioides presentan una supervivencia media del 80% a 5 años, y las pacientes con tumores serosos, del 25%.

En las pacientes de alto riesgo con carcinomas endometrioides en estadio I, se recomienda radioterapia externa, asociada a braquiterapia en caso de linfadenectomía con ganglios negativos. Se recomienda el tratamiento con radioterapia externa y quimioterapia si no se ha realizado linfadenectomía. En el caso de carcinomas endometrioides en estadio II se recomienda una combinación de braqui y radioterapia externa, asociando quimioterapia en caso de grado histológico 3 y afectación del espacio linfovascular. En los tumores endometrioides en estadio III se recomienda una combinación de radioterapia externa y quimioterapia. En los tumores serosos y de células claras se utilizará braquiterapia exclusiva en tumores en estadio IA si existe afectación del espacio linfovascular y una combinación de quimioterapia y radioterapia externa en el resto de los casos. El régimen de quimioterapia más utilizado consiste en 6 ciclos de tratamiento con carboplatino y paclitaxel.
- **Enfermedad recurrente (I5):** La braquiterapia puede aplicarse con intención curativa en recidivas vaginales postcirugía. La radioterapia asociada a quimioterapia en recidivas vaginales o pélvicas puede ser considerada en pacientes con alto riesgo de recidiva sistémica.

En enfermedad recurrente y avanzada, especialmente en tumores grado 1 y 2 con receptores hormonales positivos, la hormonoterapia con gestágenos puede ser útil. Otros agentes que pueden ser utilizados como hormonoterapia son los análogos de la GnRH, fulvestrant, tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa.

- **Enfermedad avanzada irresecable:** En pacientes con enfermedad peritoneal irresecable, la asociación de quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía puede aumentar la supervivencia (66).

## 1.10. TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GynEC®-DX

El test GynEC®-DX realiza el diagnóstico molecular in vitro de cáncer de endometrio sobre muestras de aspirados endometriales.

Mide la expresión de 5 genes diferenciales mediante PCR cuantitativa y tras la aplicación de un algoritmo matemático consigue una discriminación de la población con y sin cáncer de endometrio.

La elección de los genes diferenciales que conforman en test GynEC®-DX se realizó mediante un trabajo publicado en 2011 (54) en el que fueron identificados y evaluados 236 biomarcadores de cáncer de endometrio sobre muestras tisulares de histerectomía, de las que se extraía ARN para su análisis.

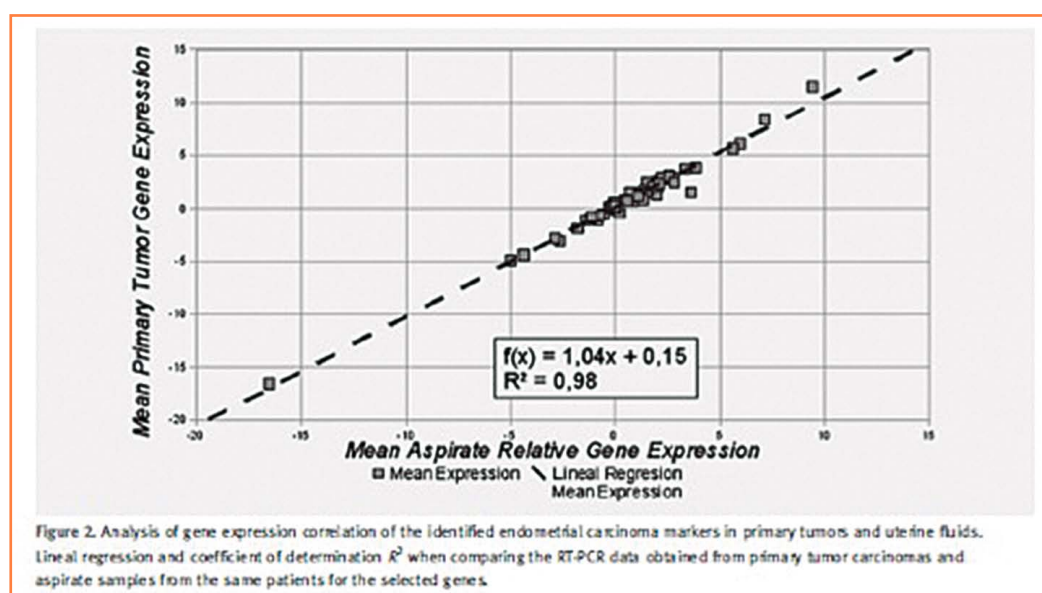
La investigación para la determinación de los biomarcadores se inició con la utilización de micromatrices (arrays) de transcriptómica. Esta tecnología permite estudiar la expresión diferencial de genes entre un tejido control (tejido endometrial no neoplásico) y tejido neoplásico. A partir del ARN extraído del tejido, se genera el ADN complementario (cADN) utilizando el enzima transcriptasa inversa.

Para verificar la expresión diferencial de los genes identificados a partir de las micromatrices de transcriptómica, se usó la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa. Partiendo igualmente del ADN complementario (cADN), utilizando cebadores específicos para cada uno de los genes a estudiar y mediante reacción en cadena de la polimerasa, se confirmaron los datos obtenidos en el estudio genómico comparado. Las muestras endometriales de pacientes afectos incluían todos los tipos y grados histológicos para que la herramienta diagnóstica pudiera ser válida en todos los espectros del cáncer de endometrio.

En la primera etapa se seleccionaron 100 biomarcadores potenciales y posteriormente 20 teniendo en cuenta la significación estadística de la diferencia en su expresión entre tejidos tumorales y no tumorales.

El siguiente paso fue demostrar que la expresión de los genes candidatos en el fluido de aspirado endometrial y su correspondiente tumor primario tenía una adecuada correlación y por lo tanto, el aspirado era válido para el estudio de los biomarcadores de cáncer de endometrio (Ilustración 11).

Ilustración 11. Correlación de la expresión de biomarcadores en tejido tumoral y aspirado uterino.



Finalmente, se concluyó que la expresión de estos biomarcadores era significativamente diferente en muestras de aspirado endometrial de pacientes con cáncer de endometrio con respecto a los controles sanos. La detección de estos marcadores por qRT-PCR tenía alta sensibilidad y especificidad para definir la alta probabilidad de carcinoma e endometrio, incluso en aspirados de carcinomas en estadios iniciales. Los biomarcadores estudiados se muestran en la ilustración 12 (54).



Ilustración 12. Expresión diferencial de los biomarcadores en aspirados de carcinoma endometrial y en controles sanos.

Gene	Mean RQ	SEM	p-value	Global Tumor vs. Normal			Initial Stage Tumor vs. Normal		
				AUROC	Sensitivity	Specificity	AUROC	Sensitivity	Specificity
ACAA1	1.47	0.48	<0.0001	0.78	88.46%	66.67%	0.82	91.67%	66.67%
APIM2	1.69	0.42	<0.0001	0.83	76.92%	75.00%	0.8	100.00%	54.17%
CGN	2.35	1.31	<0.0001	0.85	76.92%	87.50%	0.78	66.67%	87.50%
DCN	0.25	0.2	0.002	0.74	92.31%	70.83%	0.73	91.67%	66.67%
DDR1	1.52	0.53	0.0167	0.84	80.77%	79.17%	0.83	100.00%	62.50%
EFEMP2	0.41	0.29	<0.0001	0.81	76.92%	87.50%	0.8	75.00%	87.50%
EPS8L2	1.65	0.56	0.0016	0.81	80.77%	79.17%	0.77	75.00%	83.33%
FASTKD1	1.69	0.66	<0.0001	0.8	92.31%	62.50%	0.82	91.67%	70.83%
GMIP	1.34	0.49	<0.0001	0.82	73.08%	83.33%	0.76	75.00%	75.00%
IKBKE	2.88	1.62	<0.0001	0.9	92.31%	75.00%	0.91	100.00%	75.00%
P2RX4	1.54	0.5	0.0002	0.83	69.23%	87.50%	0.84	100.00%	58.33%
P4HB	2	0.65	<0.0001	0.85	84.62%	79.17%	0.83	91.67%	66.67%
PHKG2	1.56	0.38	<0.0001	0.8	100.00%	58.33%	0.77	100.00%	58.33%
PPFIBP2	1.54	0.73	0.0094	0.86	92.31%	70.83%	0.78	83.33%	70.83%
PPPIR16A	1.92	0.79	<0.0001	0.84	73.08%	95.83%	0.75	58.33%	95.83%
RASSF7	1.85	0.77	0.0001	0.88	76.92%	95.83%	0.92	83.33%	95.83%
RNF183	3.65	2.37	<0.0001	0.95	100.00%	87.50%	0.94	100.00%	87.50%
SIRT6	1.61	0.55	<0.0001	0.93	96.15%	75.00%	0.93	100.00%	75.00%
SOCS2	0.27	0.18	<0.0001	0.88	80.77%	87.50%	0.94	91.67%	87.50%
TJP3	2.09	0.93	<0.0001	0.81	92.31%	70.83%	0.8	91.67%	62.50%

AUROC values for the biomarkers determined from aspirate samples in affected (global: all types and grades of endometrial cancer) and nonaffected individuals, and in affected (only initial stages) and nonaffected individuals

Posteriormente se realizó un estudio de casos y controles sobre 72 pacientes. Finalmente, se llevó a cabo un estudio multicéntrico y prospectivo, doble ciego para la validación clínica del algoritmo de diagnóstico molecular publicado en 2013 (99). En dicho estudio, en el que participaron 14 hospitales españoles, se incluyeron 514 mujeres mayores de 45 años con sangrado uterino anormal a las que se tomaron muestras de aspirado endometrial para estudio anatomopatológico y realización de análisis molecular (extracción de ARN y qRT-PCR). El diagnóstico molecular se realizó sobre muestras de 372 pacientes, siendo el resto rechazadas por muestras insuficientes (<0,5 µg de ARN total extraído) o inadecuada para el análisis. El diagnóstico clínico final se realizó mediante biopsias por aspiración, histeroscopia o piezas de histerectomía. El objetivo principal del estudio fue evaluar el rendimiento de los algoritmos de diagnóstico molecular de cáncer de endometrio sobre aspirados endometriales de pacientes con hemorragia uterina disfuncional. La variable principal fue el determinar el valor predictivo negativo. Sus resultados se compararon con los estudios anatomopatológicos definitivos. Ambos estudios evaluaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de 5 algoritmos diferentes formados por combinaciones de genes a estudio (Ilustración 13). El algoritmo 5 fue utilizado para los objetivos secundarios

del estudio. La información sobre los genes que conforman el algoritmo diagnóstico (seleccionados entre los 20 biomarcadores estudiados previamente) no puede ser desvelado por motivos de confidencialidad.

Ilustración 13. Evaluación de 5 algoritmos diagnósticos.

	Algorithm 1 Percent (95% CI)	Algorithm 2	Algorithm 3	Algorithm 4	Algorithm 5
Case-control study (71 patients)					
Sensitivity	100 (82-100)	100 (82-100)	100 (81-100)	100 (81-100)	100 (81-100)
Specificity	92 (79-97)	62 (47-76)	98 (88-100)	91 (78-97)	98 (87-100)
Positive predictive value	85 (65-95)	56 (40-71)	95 (75-100)	84 (63-95)	95 (75-100)
Negative predictive value	100 (90-100)	100 (86-100)	100 (91-100)	100 (90-100)	100 (90-100)
Validation study (372 patients)					
Sensitivity	79 (64-89)	83 (69-92)	62 (46-75)	64 (48-77)	81 (66-90)
Specificity	93 (90-96)	92 (88-94)	95 (92-97)	93 (89-95)	96 (93-98)
Positive predictive value	63 (49-75)	59 (46-71)	63 (47-76)	57 (42-70)	75 (60-85)
Negative predictive value	97 (94-98)	97 (95-99)	94 (91-97)	95 (91-97)	97 (95-99)

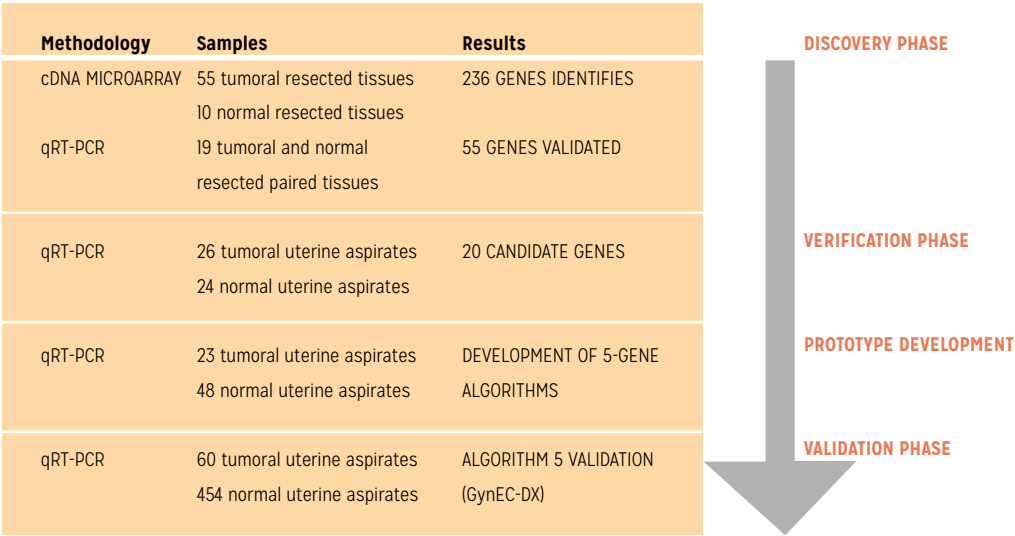
Los objetivos secundarios del estudio fueron comparar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del test con los del estudio anatomopatológico de las muestras de aspirado endometrial. El análisis GynEC®-DX (Algoritmo 5) mostró una sensibilidad del 81%, especificidad del 96%, VPP del 75% y un VPN del 97%. La combinación de GynEC®-DX y el análisis anatomopatológico de la muestra endometrial obtenida por aspiración (considerando diagnóstico de cáncer de endometrio cuando al menos una de las pruebas es positiva) permitió aumentar la sensibilidad al 91%, igualando a la de la histeroscopia, la especificidad al 97%, el VPP al 79% y el VPN hasta un 99 % (Ilustración 14).

Ilustración 14. Evaluación de diagnósticos ecográfico, histológico y molecular.

Sample type Test method	Aspirate fluid					Biopsy guided by hysteroscopy Histology
	Ecography >4 mm	Histology	Algorithm 5	Histology and/or Algorithm 5	Histology and/or Algorithm 5	
Number of patients (n)	488	392	372	477	287	200
Variables percent	Percent (95% CI)					
Sensitivity	93 (82-98)	85 (72-93)	81 (68-90)	91 (80-97)	98 (86-100)	91 (69-98)
Specificity	26 (22-30)	99 (98-100)	96 (93-98)	97 (94-98)	98 (95-99)	100 (97-100)
Positive predictive value	14 (11-18)	98 (87-100)	75 (60-85)	79 (67-88)	89 (75-96)	100 (80-100)
Negative predictive value	97 (91-99)	98 (95-99)	97 (95-99)	99 (97-100)	100 (97-100)	99 (96-100)

El resumen completo de los estudios que han llevado a la elaboración del test de diagnóstico molecular GynEC®-DX se muestran en la Ilustración 15.

Ilustración 15. Esquema del desarrollo del test de diagnóstico molecular GynEc®- DX.





2

HIPÓTESIS

La prueba de diagnóstico molecular GynEC®-DX permite obtener un diagnóstico válido en pacientes cuya biopsia endometrial previa había sido considerada insuficiente o inadecuada para diagnóstico, facilitando así la detección del adenocarcinoma endometrial.

## **2.1. OBJETIVOS**

### **2.1.1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Medir el porcentaje de pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente en la biopsia obtenida mediante aspirado endometrial en las que es posible obtener un resultado de certeza mediante el test GynEC®-DX .

### **2.1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Realizar un análisis descriptivo de los datos clínicos y sociodemográficos de las pacientes incluidas en estudio.
- Realizar un análisis descriptivo de los factores de riesgo de carcinoma endometrial.
- Evaluar la relación entre los resultados del test y los datos clínicos y los factores de riesgo de carcinoma endometrial analizados.
- Evaluar la relación entre el resultado del test y el diagnóstico de enfermedad maligna.
- Validez del test como herramienta diagnóstica: Cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del test de diagnóstico molecular GynEC®-DX en relación con el patrón oro actual para el diagnóstico de carcinoma de endometrio (muestra histológica obtenida mediante estudio histeroscópico o histerectomía).
- Aproximación al posible empleo del test en la práctica clínica habitual.



3

**MATERIAL  
Y MÉTODOS**



### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Esta tesis se basa en los resultados de un estudio en fase IV sobre el producto sanitario GynEC®-DX empleado para el diagnóstico molecular de cáncer de endometrio.

Se trata de un estudio descriptivo multicéntrico cuyo centro coordinador es el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y coordinado por los Dres Francisco Javier Plaza Arranz y Raquel Sanz Baro.

Los centros participantes son:

- Hospital Univeristario Fundación Jiménez Díaz. Madrid
- Hospital Álvarez-Buylla. Asturias
- Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Tenerife
- Hospital Infanta Elena. Madrid
- Hospital Universitario del Henares. Madrid

### 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Las pacientes objeto de estudio son mujeres mayores de 45 años en las que se realizó un aspirado endometrial por sospecha de patología en esta localización y cuyo resultado fue calificado por el patólogo como muestra insuficiente o no concluyente en los diferentes hospitales que colaboraron en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Postmenopáusicas con sangrado uterino anormal, con endometrio mayor de 5 mm
- Postmenopáusicas con endometrio menor de 5 mm y con sangrados repetidos durante un seguimiento de al menos 6 meses.\*
- Postmenopáusicas asintomática con endometrio mayor de 8 mm y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio.
- Perimenopáusicas con sangrado uterino anormal, sospecha ecográfica y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio.

Para los fines de este estudio se han considerado factores de riesgo de cáncer de endometrio:

- Nuliparidad

- Antecedentes personales de carcinoma en otras localizaciones (mama, colon)
- Síndrome de Lynch
- Antecedentes de tratamiento con tamoxifeno
- Hipertensión
- Obesidad (IMC > 30)
- Diabetes mellitus
- Tratamiento con estrógenos no compensado con progestágenos

\* Durante el reclutamiento, se modificó el criterio de inclusión y se pudo incluir en el estudio cualquier paciente postmenopáusica con espesor endometrial menor de 5 mm y varios episodios de sangrado.

Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de endometrio u otra neoplasia del tracto genital inferior en el momento del estudio.
- Pacientes con biopsia reciente satisfactoria para diagnóstico que excluya proceso neoplásico.
- Pacientes con ecografía ginecológica diagnóstica de patología orgánica intracavitaria (pólipos, miomas). \*\*
- Gestantes
- Mujeres que hayan recibido tratamiento previo ya sea en forma de cirugía o quimioterapia o radioterapia por cáncer ginecológico
- La paciente se niega a la autorización para el envío y procesamiento de la muestra en laboratorio.

\*\* En algunos centros, la presencia de miomas o pólipos no fue considerado un criterio de exclusión.

### 3.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño muestral fue calculado considerando que el porcentaje de muestras de aspirado endometrial que son valoradas como “insuficientes” o “no concluyentes” en el diagnóstico anatomopatológico es de un 20-50% y que el test obtiene resultados en el 80% de ellas (99). Suponiendo el peor caso, que el porcentaje de diagnóstico molecular sobre la muestra de biopsia endometrial, sea del 80 %, estimando un



intervalo de confianza asintótico normal bilateral del 95%, el tamaño muestral necesario para una precisión del 4,5%, sería de 304 casos válidos. Para compensar un 10% estimado de los casos inválidos para el análisis debido a causas diversas, el número de pacientes a reclutar calculado fue de 335.

### **3.4. MÉTODO DE RECLUTAMIENTO.**

El reclutamiento de las pacientes se ha llevado a cabo entre octubre de 2013 y octubre de 2015. Las muestras de aspirado endometrial recogidas por los ginecólogos de los hospitales participantes, se remiten para estudio anatomopatológico. Partiendo de los resultados de muestras de aspirado endometrial calificadas como insuficientes o no concluyentes por los servicios de Anatomía Patológica, se revisan las historias clínicas de las pacientes, realizando una primera evaluación de las posibles candidatas, según los criterios de inclusión antes detallados. Las pacientes seleccionadas son evaluadas por los investigadores en consulta para verificar los datos clínicos.

Si finalmente cumple los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se ofrece a la paciente la participación en el estudio, entregándose una copia de la hoja de información al paciente y firma del consentimiento informado. El consentimiento informado se firma por duplicado (paciente e investigador), entregándose una copia a la paciente y quedando otra para el archivo del estudio.

La hoja de información al paciente y firma del consentimiento informado se muestran en el Anexo I.

En algunos centros, y tal y como se indica en la documentación de información al paciente, no se realizó ninguna otra prueba diagnóstica si el resultado del test de diagnóstico molecular resultaba negativo para malignidad.

Una vez firmado el consentimiento informado, se realiza una nueva toma de aspirado endometrial mediante cánula de Cornier (Gynetics®. Endometrial curette) utilizando el envase específico para la conservación de la muestra contenido en el kit de diagnóstico molecular GynEC®-DX. El kit incluye un vial para envío de la muestra, una bolsa estanca para su envío, la solicitud de análisis, y dos formularios, uno a rellenar por el investigador y otro para ser firmado por el paciente, que incluye la autorización para el envío de la muestra al laboratorio de análisis. Cada kit contiene etiquetas con un código asignado al paciente para identificar el vial, la bolsa que lo contiene y la solicitud de análisis.

Una vez extraída la muestra, se notifica vía telefónica la extracción y se programa el envío al laboratorio de análisis. El kit se conserva refrigerado en nevera hasta su recogida y envío.

El resultado del test de diagnóstico molecular es recibido por correo electrónico por el investigador. Los investigadores pueden consultar y/o descargar los resultados de los pacientes incluidos por ellos a través de una página web, previo registro. Los resultados anatomopatológicos de la histeroscopia o histerectomía programada a la paciente si procede, están disponibles entre 15 y 30 días tras la intervención.

### **3.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS.**

Cuando se confirma que la paciente cumple los criterios de inclusión, se recogen las variables del estudio en el cuaderno de recogida de datos (CRD), en base a los datos de la historia clínica.

El CRD del estudio consta de 7 páginas que incluyen:

#### IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

- Iniciales de la paciente
- Fecha de nacimiento
- Código de identificación de la paciente que asigna el investigador con las siglas del hospital donde se ha reclutado y un número de orden consecutivo.
- Centro (Hospital de reclutamiento)
- Nombre del investigador que incluye a la paciente en el estudio.

#### FECHA DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

Fecha en que se extrae la muestra para diagnóstico molecular de cáncer de endometrio mediante el test GynEC®-DX y se firma en consentimiento informado.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Incluidos en el apartado población de estudio.

### DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS:

- Edad
- Fecha de nacimiento
- Edad de la menopausia (en pacientes postmenopáusicas)
- Talla (cm)
- Peso (kg)
- IMC (kg/m<sup>2</sup>)

### FACTORES DE RIESGO:

- Nuliparidad
- Antecedentes de cáncer de otra localización
- Tratamiento previo con tamoxifeno
- Tratamiento previo con estrógenos no compensados con progestágenos
- HTA
- Diabetes mellitus
- Historia familiar de síndrome de Lynch
- Obesidad (IMC > 30)

### ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

- Realizada/ no realizada
- Grosor endometrial
- Imagen ecográfica anómala (pólipo, mioma, sospecha de carcinoma, otros)

### TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC<sup>®</sup>-DX

- Fecha de obtención aspirado para GynEC<sup>®</sup>-DX
- Fecha resultado GynEC<sup>®</sup>-DX
- Resultado GynEC<sup>®</sup>-DX: positivo/negativo
- Sin resultado GynEC<sup>®</sup>-DX, causa.

### RESULTADO DE LA HISTEROSCOPIA, SI REALIZADA

- Fecha de la biopsia
- Fecha del resultado anatomopatológico
- Resultado anatomopatológico
- Grado histológico, en el caso de carcinoma

### CIRUGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA PIEZA QUIRÚRGICA (RELLENAR SOLO SI REALIZADA)

- Fecha de la cirugía
- Fecha del resultado anatomopatológico
- Resultado Anatomía patológica post-quirúrgica
- Grado histológico
- Invasión miometrial
- Estadio FIGO

### HOJA DE FIN DE ESTUDIO

- Fecha de finalización
- La paciente ha completado el estudio según lo previsto (si/no)
- En caso negativo, motivo de no haber completado el estudio
- Firma y fecha de fin de estudio

### VISITA MONITORIZACIÓN. RECOGIDA DE DATOS

Cuando se dispone de la totalidad de los datos requeridos en el CRD, se procede a rellenar la hoja de fin de estudio para ese paciente.

La monitorización de los CRD y su inclusión en la base de datos común de todos los centros la realiza un monitor externo al hospital de reclutamiento verificando los CRD, y la información clínica anonimizada en la que se basan. El CRD se muestra en el anexo 2.

### 3.6. DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA: TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC®-DX PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO.

El test de diagnóstico molecular GynEC®-DX (desarrollado por GEADIC BIOTEC A.I.E.) es un test de diagnóstico in vitro que cuantifica los niveles de expresión de cinco biomarcadores, en relación a un gen de referencia, en muestras de aspirado endometrial. El sistema diagnóstico utiliza la técnica de la PCR cuantitativa y un algoritmo matemático que trata los datos experimentales para emitir el diagnóstico. A partir de estos resultados, el algoritmo de decisión GynEC®-DX genera un valor indicativo de la ausencia o presencia de cáncer de endometrio.

### 3.7. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES.

El final del estudio de cada paciente ocurre cuando se obtiene el resultado anatomopatológico de confirmación vía histeroscópica o mediante histerectomía en las pacientes en que estos procedimientos fueron indicados.

Las pacientes con resultados positivos en el test de diagnóstico molecular que no fueron confirmados anatomopatológicamente, se realizó posteriormente seguimiento en consulta.

### 3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

En primer lugar se confirmó la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnoff. El análisis se hizo en tres fases:

- **Análisis descriptivo:** Se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo de las distintas variables estudiadas. Para ello se emplearon porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cualitativas y medias (desviación estándar) para las cuantitativas con distribución normal o mediana (rango intercuartílico) para las variables que no se ajustaban a la normalidad.
- **Análisis univariable de asociación:**
  - Xi cuadrado: variables cualitativas.
  - Prueba t de Student o ANOVA: comparación de variables cuantitativas entre grupos de una cualitativa con dos categorías o más.El estudio de la fiabilidad de la prueba se realizó considerando la biopsia definitiva como prueba de referencia. Se ha realizado un análisis de

sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la misma. El nivel de significación estadística de todas las pruebas se estableció por convenio en un valor de  $p < 0,05$ . El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 20.

### **3.9. ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD.**

El tratamiento, la comunicación y la gestión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El investigador asegurará el mantenimiento del anonimato de los pacientes. Tanto en los CRDs como en otros documentos del estudio, los pacientes son identificados mediante un código asignado por los investigadores de cada centro. En el archivo del estudio existe un registro de pacientes que correlaciona códigos y nombres. Podrán tener acceso a los datos confidenciales de los sujetos el personal asignado al estudio, el monitor designado por el promotor y los representantes de las autoridades sanitarias competentes.

El acuerdo de confidencialidad está incluido en el protocolo del estudio.

### **3.10. COMPROMISO DE LOS INVESTIGADORES Y RESPETO DE LAS NORMAS ÉTICAS.**

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con fecha 15 de octubre de 2013.

El informe del comité ético de investigación clínica (CEIC-FJD) se muestra en el Anexo 3.



4

RESULTADOS

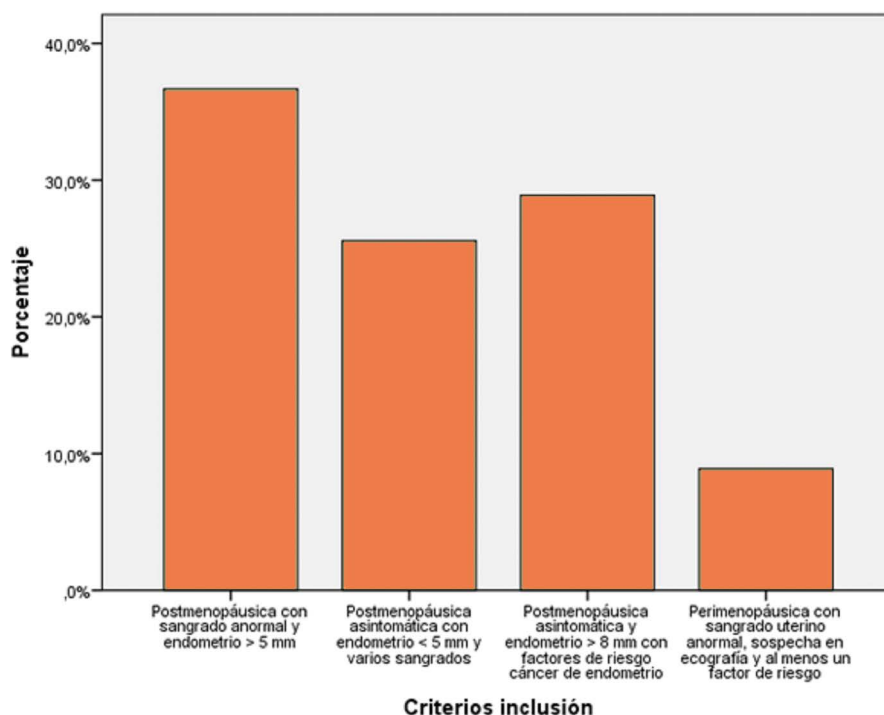
## 4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Entre octubre de 2013 y octubre de 2015, se reclutaron para el estudio 90 pacientes pertenecientes a los hospitales Fundación Jiménez Díaz (36 pacientes), Hospital Universitario del Henares (5 pacientes), Hospital Álvarez-Buylla (29 pacientes), Hospital Infanta Elena (3 pacientes) y Hospital Nuestra Señora de La Candelaria (17 pacientes).

De todas las pacientes con una muestra de aspirado endometrial calificada por el patólogo como insuficiente o no concluyente, se verificó cuáles de ellas cumplían los criterios de inclusión.

Las causas de inclusión en el estudio se distribuyeron de la siguiente forma:

Gráfico 1. Criterios de inclusión en el estudio.





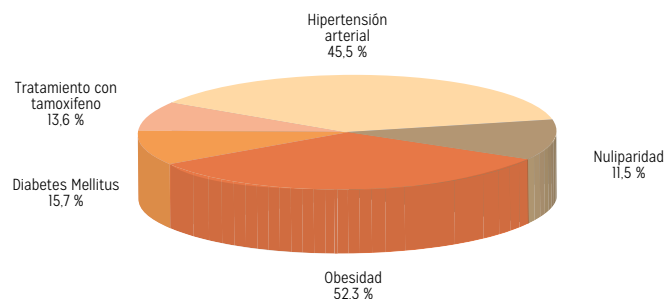
Como muestra el gráfico, el grupo más importante fueron las pacientes posmenopáusicas con sangrado uterino anormal y grosor endometrial > 5 mm (n= 33, 36,7%), seguidas de las pacientes postmenopáusicas asintomáticas, con grosor endometrial > 8 mm y factores de riesgo de cáncer de endometrio (n = 26, 28,9%), las pacientes posmenopáusicas con sangrado uterino anormal repetido y grosor endometrial < 5 mm (n = 23, 25,6%), y las pacientes perimenopáusicas con sangrado uterino anormal y factores de riesgo de cáncer de endometrio (n = 8, 8,9%).

La media de edad de las pacientes fue de 61 años (DE, 12,9; rango 40 – 89 años). El 92,9% de las pacientes eran postmenopáusicas y el 7,8% premenopáusicas. La media de edad de la menopausia en estas pacientes fue de 50 años (DE, 4,4; rango 37 – 59 años). El 70,5% de las pacientes habían presentado algún episodio de sangrado uterino anormal. El grosor endometrial medio medido mediante ecografía transvaginal fue de 9,89 mm (DE 8,6 mm; rango 1-61 mm).

En cuanto a los factores de riesgo de carcinoma endometrial, sólo un 11,5% de las pacientes eran nulíparas, frente a un 88,5% de pacientes con al menos un hijo y sólo un 3,5% de las pacientes tenían antecedentes de esterilidad. Ninguna paciente había recibido terapia hormonal sustitutiva exclusivamente con estrógenos. El 52,3% de las pacientes eran obesas, siendo éste el factor de riesgo más frecuente. El IMC medio fue de 31,49 kg/m<sup>2</sup> (DE 7,2; rango 20 – 52 kg/m<sup>2</sup>). Un 15,7% de las pacientes eran diabéticas. De las 55 pacientes de las que se ha recogido este dato, un 45,5% de las pacientes padecían hipertensión (segundo factor de riesgo en frecuencia). Sólo una paciente presentaba un síndrome de Lynch confirmado.

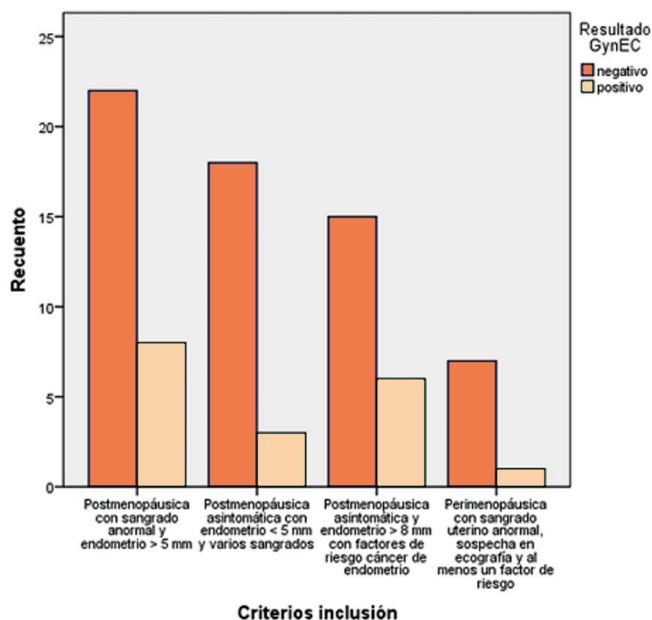
En cuanto a los antecedentes de carcinoma, un 22,2% de las pacientes había padecido algún tipo de tumor, que en un 19,3% de los casos correspondía a un carcinoma de mama (85% de los casos de carcinoma asociado). Un 13,6% del total de las pacientes y un 70,5% de aquellas con historia de carcinoma de mama habían recibido tratamiento con tamoxifeno.

Gráfico 2. Distribución de los factores de riesgo de carcinoma endometrial.



La demora mediana del resultado del test de diagnóstico molecular GynEC®-DX desde el momento de la extracción de la muestra hasta la recepción del mismo fue de 3 días (rango: 1-9). El resultado del test de diagnóstico molecular fue negativo para cáncer de endometrio en 62 pacientes (68,9%), positivo para cáncer de endometrio en 18 pacientes (20%) y nulo por no pasar el control de calidad (< 0,5 µg de ARN) en 10 pacientes (11,1%) de los casos. La mayor parte de las pacientes con resultado positivo pertenecían al grupo de pacientes postmenopáusicas con sangrado uterino anormal y grosor endometrial > 5 mm (8 pacientes) y al de pacientes posmenopáusicas asintomáticas con grosor endometrial > 8 mm y factores de riesgo de carcinoma endometrial (6 pacientes) (v. gráfico).

Gráfico 3. Relación entre los criterios de inclusión y los resultados del test diagnóstico.



Se dispone de estudio histológico de confirmación en 51 pacientes (56,6%). De ellas, hubo 7 diagnósticos de malignidad (13,7%). Tras recibir el resultado del test GynEC®-DX, se realizó una histeroscopia diagnóstica en 45 pacientes, y un 4,4% (n = 2) de las pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma endometrial o del cuerpo uterino. En otra paciente se diagnosticó una hiperplasia endometrial compleja con atipias mediante histeroscopia. Un caso de carcinoma endometrial fue diagnosticado mediante un nuevo aspirado endometrial. Se realizó una histerectomía en 10 pacientes y en 6 de ellas el resultado fue de patología maligna (4 carcinomas endometrioides, un carcinoma de cérvix y un carcinoma no endometrioide). Una paciente con diagnóstico de carcinoma fue diagnosticada mediante una biopsia vesical, por tratarse de una enfermedad metastásica.

Gráfico 4. Distribución de las variables cualitativas según los resultados del test diagnóstico.

Variables		Test positivo	Test negativo
Nuliparidad	Nulíparas Múltiparas	3 (18,8%) 13 (81,2%)	5 (8,2%) 56 (91,8%)
Estado menopáusico	Postmenopáusicas Pre/perimenopáusicas	17 (94,4%) 1 (5,6%)	56 (90,3%) 6 (9,7%)
THS exclusiva con estrógenos	Sí No	0% (0%) 17 (100%)	0 (0%) 61 (100%)
S.Lynch	Sí No	0 (0%) 18 (100%)	1 (0,02%) 61 (99,98%)
Esterilidad	Sí No	1 (0,06%) 16 (99,94%)	2 (0,03%) 57 (99,97%)
Obesidad	Sí (IMC>30) No (IMC≤30)	9 (56,3%) 7 (43,7%)	33 (53,2%) 39 (46,8%)
Diabetes mellitus	Sí No	2 (11,8%) 15 (88,2%)	10 (16,1%) 52 (83,9%)
Hipertensión	Sí No	9 (35,7%) 5 (35,7%)	12 (38,7%) 19 (61,3%)
Antecedentes de carcinoma	Sí No	4 (22,2%) 14 (77,8%)	13 (21%) 49 (79%)
Tto tamoxifeno	Sí No	3 (17,6%) 14 (82,4%)	8 (13,11%) 53 (86,9%)
SUA	Sintomáticas Asintomáticas	13 (72,2%) 5 (27,8%)	44 (73,3%) 16 (26,7%)

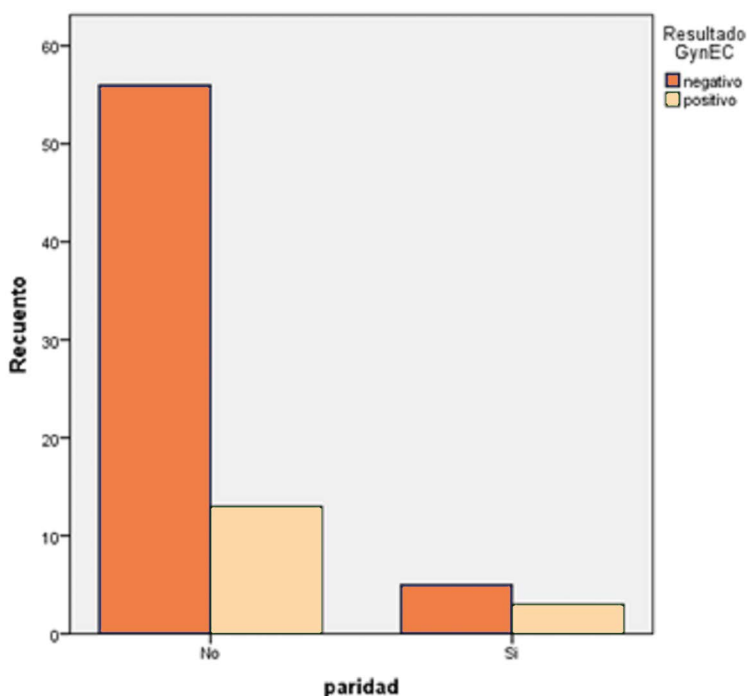
SUA: Sangrado uterino anormal

## 4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

Se analizó la relación entre el resultado del test GynEC®-DX y los factores demográficos, con los siguientes resultados.

La mayor parte de las pacientes en las que el resultado del test de diagnóstico molecular fue positivo eran multíparas (81,2%, n= 13 pacientes) frente al 18,8% (n= 3), que eran nulíparas. Lo mismo ocurrió con las pacientes en que el resultado del test fue negativo, en que un 91,8% eran multíparas (n= 56 pacientes) y un 8,2% nulíparas (n= 5 pacientes).

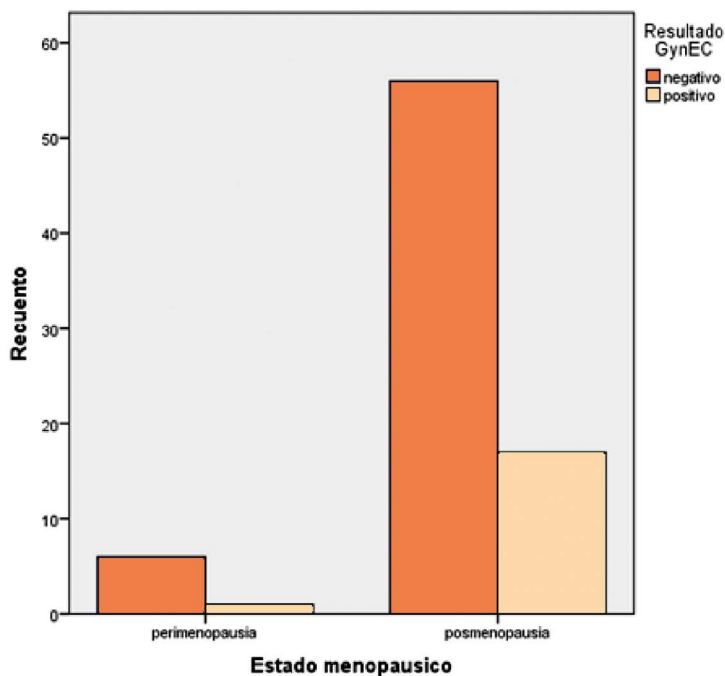
Gráfico 5. Relación entre la paridad y el resultado del test diagnóstico.



El análisis de la asociación entre estas variables no alcanzó significación estadística ( $p = 0,2$ )

De las pacientes con un resultado positivo, el 94,4 % (n= 17) eran postmenopáusicas frente al 5,6% de premenopáusicas (n= 1). De las pacientes con resultado negativo, el 90,3% eran postmenopáusicas (n= 56 pacientes) y el 9,7% eran prremenopáusicas (n= 6 pacientes).

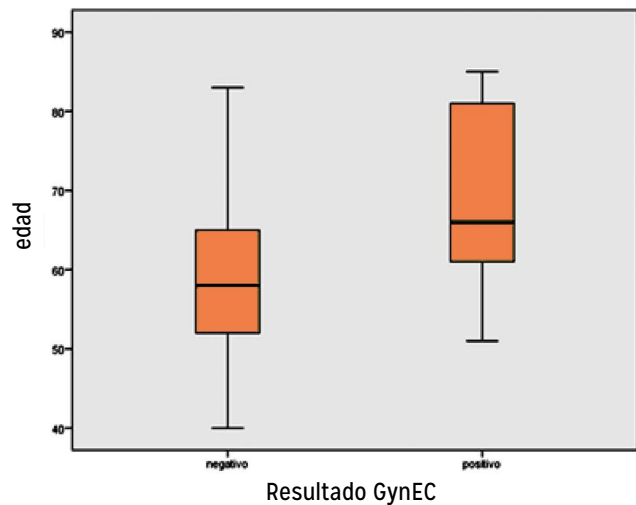
Gráfico 6. Relación entre el estado menopáusico y el resultado del test diagnóstico



Tampoco se pudo demostrar asociación estadísticamente significativa para estas variables ( $p = 0,5$ ).

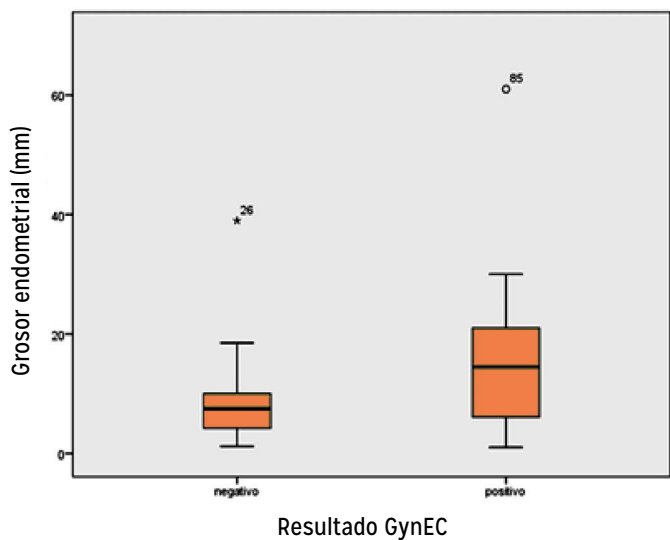
Se demostró una relación estadísticamente significativa entre la edad y el resultado del test de diagnóstico molecular, siendo con más frecuencia positivo, a mayor edad de la paciente ( $p=0,01$ ). La media de edad en el grupo con test diagnóstico negativo fue de 59,1 años, frente a 68,9 años de media en el grupo con test diagnóstico positivo.

Gráfico 7. Distribución de la edad en los grupos con test diagnóstico positivo y negativo



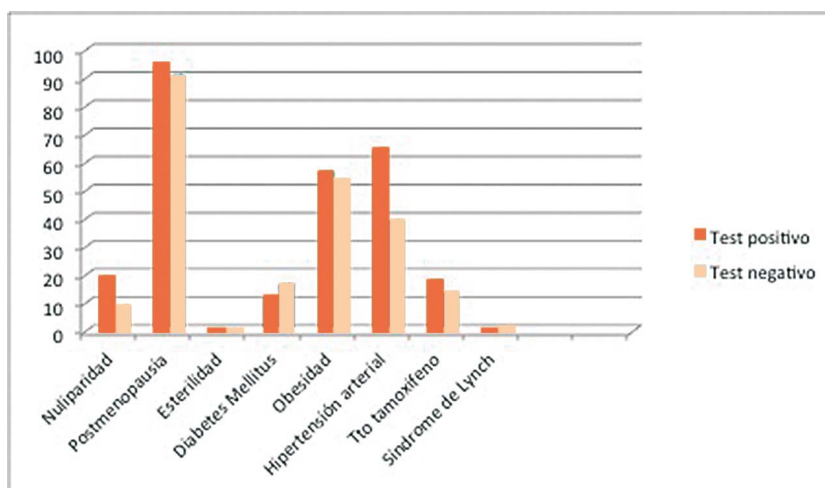
El grosor endometrial medido en mm mediante ecografía transvaginal también mostró una relación estadísticamente significativa con el resultado del test de diagnóstico molecular, siendo más frecuentemente positivo a mayor grosor endometrial ( $p=0,01$ ). La media del grosor endometrial fue de 8mm en el grupo de pacientes con test diagnóstico negativo, frente a 15,9 mm en el grupo con test diagnóstico positivo.

Gráfico 8. Distribución del grosor endometrial en los grupos con test diagnóstico positivo y negativo



En cuanto a la relación entre la positividad del test y los factores de riesgo para cáncer de endometrio:

Gráfico 9. Distribución de los principales factores de riesgo de cáncer de endometrio en pacientes con test positivo y negativo.



Nuestro estudio no logró demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes con historia de esterilidad en el grupo con resultado negativo y positivo en el test de diagnóstico molecular (0,03%, n= 2 pacientes vs 0,06%, n= 1 paciente).

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de pacientes obesas (56,3%, n= 9) y no obesas (43,7%, n= 7) en el grupo con test positivo, y el número de pacientes obesas (53,2%, n= 33 pacientes) y no obesas (46,8%, n= 29 pacientes) en el grupo con test negativo. Analizando esta relación en función del IMC, las diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística. El IMC medio de las pacientes con test negativo fue de 31,5 kg/m<sup>2</sup>, frente a un IMC medio de 32,9 kg/m<sup>2</sup> en las pacientes con test positivo.

Sólo el 11,8% (n= 2) de las pacientes con test positivo eran diabéticas, frente a un 88,2% (n= 15) que no lo eran. En el grupo con resultado negativo en el test de diagnóstico molecular, el 16,1% (n= 10 pacientes) eran diabéticas frente a un 83,9% (n= 52 pacientes) que no lo eran. De las pacientes diabéticas, un 16,7 % tuvo un test de diagnóstico molecular positivo, frente al 22% de las mujeres no diabéticas.

En cuanto a la hipertensión, el 64,3% (n= 9) de las pacientes con test positivo eran

hipertensas, frente a un 35,7% (n= 5) que no lo eran. En el grupo de pacientes con test negativo, un 38,7% (n= 12) eran hipertensas, frente a un 61,3% que no lo eran. Un 42,8% del total de las pacientes hipertensas obtuvo un resultado positivo para cáncer de endometrio en el test, frente a un 20,8% de las no hipertensas.

El porcentaje de pacientes que habían padecido una neoplasia maligna previa en otra localización fue similar en el grupo con test positivo y negativo (22,2% vs 25%). Un 17,6% (n= 3) de las pacientes con test positivo habían sido tratadas con tamoxifeno, frente a un 82,4% (n= 14) que no habían sido tratadas. Un 13,1% (n= 8) de las pacientes con test negativo había recibido tratamiento con tamoxifeno, frente a un 86,9% (n= 53 pacientes) de pacientes no tratadas. Sin embargo, en el grupo de pacientes tratadas con tamoxifeno, el test fue positivo en un 27,3%, frente a un 20,9% en el grupo de pacientes no tratadas.

El 72,2% (n= 13) de las pacientes con test positivo habían presentado algún episodio de sangrado uterino anormal, frente a un 27,8% (n= 5) que no presentaron ningún síntoma. El 73,3% (n= 44 pacientes) de las pacientes con test negativo habían presentado síntomas, frente a un 26,7% (n= 16 pacientes) asintomáticas.

El estudio de la posible asociación entre el resultado del test de diagnóstico molecular y los factores de riesgo de cáncer de endometrio estudiados, no alcanzó significación estadística.

Gráfico 10. Distribución de factores de riesgo y clínica. Test Xi cuadrado.

Factores de riesgo y clínica	Test negativo Número (%)	Test positivo Número (%)	Valor de p
Nuliparidad	5 (8,2%)	3 (18,8%)	0,21
Postmenopausia	56 (90%)	17 (94,4%)	0,50
Esterilidad	2 (0,03%)	1 (0,06%)	0,54
Obesidad	33 (53,2%)	9 (56,3%)	0,53
Diabetes mellitus	10 (16,1%)	2 (11,8%)	0,49
Hipertensión	12 (38,7%)	9 (64,3%)	0,10
Antece. carcinoma	4 (22,2%)	13 (21%)	0,81
Tto. tamoxifeno	8 (13,1%)	3 (17,6%)	0,45
SUA	44 (73,3%)	13 (72,2%)	0,57

SUA: Sangrado uterino anormal



En cuanto al resultado anatomopatológico, 23 pacientes tuvieron un resultado negativo en el test, en 18 casos fue positivo y en 10 casos fue no válido. En 4 pacientes sometidas a histeroscopia no se obtuvo muestra suficiente para diagnóstico (1 paciente del grupo con test de diagnóstico molecular negativo, 2 pacientes del grupo con test positivo y una paciente con resultado no válido en el test). En el grupo de pacientes con test positivo, el 27,3% de aquellas con muestra histológica suficiente obtenida por histeroscopia tuvo un diagnóstico de patología maligna o premaligna (3/11 pacientes: un caso de hiperplasia compleja con atipia que resultó ser un carcinoma endometrioide en la pieza de histerectomía, un carcinoma endometrioide y un carcinoma escamoso de cérvix). Considerando la totalidad de pacientes con diagnóstico de malignidad en el grupo con test positivo (3 diagnosticadas por histeroscopia y 1 mediante un nuevo aspirado endometrial y 2 diagnosticadas directamente en la pieza de histerectomía), el porcentaje es de un 33,3% (6/18). En el grupo de pacientes con test negativo, sólo una fue diagnosticada de un sarcoma del estroma endometrial metastásico mediante una biopsia vesical (4,3%). La diferencia de pacientes con diagnóstico de malignidad en ambos grupos (33,3% vs 4,3%) fue estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ).

#### **4.3. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC®-DX PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO:**

De las 90 pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente a las que se aplicó el test de diagnóstico molecular, se obtuvo un resultado positivo o negativo en 80 (88,9%). El resultado fue no valorable en 10 pacientes por no pasar el control de calidad (11,1%). El grosor endometrial medio de las pacientes con resultado no valorable fue similar al de las pacientes con resultado satisfactorio positivo o negativo (9,8 mm vs 10,6 mm). Tampoco se consiguió demostrar diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la sintomatología de las pacientes (80,7% de pacientes sintomáticas en el grupo con resultado no valorable vs 91,9% en el grupo de pacientes con resultado satisfactorio).

Disponemos de estudio anatomopatológico en 51 pacientes, de las que 18 tuvieron un test de diagnóstico molecular positivo, 23 negativo y 10 no válido. En tres de las 4 pacientes sometidas a histeroscopia con muestra histológica calificada como insuficiente para diagnóstico, se apunta la ausencia de malignidad en el escaso componente estudiado y la imagen histeroscópica fue calificada como endometrio atrófico sin criterios macroscópicos de sospecha. Dado que durante el seguimiento, ninguna de ellas tuvo alteraciones clínicas ni ecográficas posteriores,

se han computado como ausencia de lesión. En la última paciente, la histerectomía realizada por test de diagnóstico molecular positivo e imagen histeroscópica de sospecha confirmó un carcinoma. Una de las pacientes fue sometida a histerectomía, confirmándose la ausencia de malignidad en la pieza quirúrgica. De las 10 pacientes con resultado no válido en el test de diagnóstico molecular, en 9 casos se realizó una histeroscopia, y en la paciente restante una histerectomía. En ninguno de ellos se diagnosticó histológicamente una lesión endometrial maligna o premaligna. El estudio de validez del test, se realizó por tanto sobre las 41 pacientes con test válido y diagnóstico histológico.

El porcentaje de falsos positivos fue del 32,4% (11/34 pacientes) y el de falsos negativos del 14,3% (1/7 pacientes).

El test identificó como positivas 6 de las 7 muestras de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma, por lo que la sensibilidad fue del 85,7%. De los 34 pacientes con resultado anatomopatológico de benignidad, el test obtuvo un resultado negativo en 23 pacientes (especificidad del 67,6%).

El test fue positivo para cáncer de endometrio en 18 casos. Una de las pacientes con test positivo declinó continuar el estudio diagnóstico por su avanzada edad y comorbilidad, por lo que no se dispone de confirmación histológica. De las 17 pacientes de las que se dispone de estudio histológico, sólo se confirmó malignidad en 7 pacientes (6 de ellas con test positivo y una con test negativo). El valor predictivo positivo (VPP) fue del 35,3%.

En las 23 pacientes con resultado negativo en el test de diagnóstico molecular se obtuvieron 22 resultados histológicos de benignidad y uno solo de malignidad, por lo que el valor predictivo negativo (VPN) fue del 95,7%.

La razón de verosimilitud positiva calculada fue 2,7, lo que nos indica que es 2,7 veces más frecuente que el test sea positivo en un individuo enfermo que en uno sano.

La razón de verosimilitud negativa calculada fue 0,2, lo que indica que el hallazgo de un test negativo es cinco veces más frecuente en un individuo sano que en uno enfermo.

Gráfico 11. Validez del test de diagnóstico molecular GynEC®-DX

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
GynEC®-DX	85,7%	67,6%	35,3%	95,7%	2,7	0,2



5

DISCUSIÓN

## 5.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico pélvico más frecuente en la mujer. Aunque generalmente tiene buen pronóstico, el escenario ideal sería establecer el diagnóstico en un estadio inicial, en el que la supervivencia es cercana al 95 % (54).

El cribado poblacional de cáncer de endometrio no sólo no está recomendado, sino que no existe ningún método de cribado. No se ha demostrado que la ecografía transvaginal reduzca la mortalidad por cáncer de endometrio, y los falsos positivos generarían morbilidad por la realización de procedimientos invasivos innecesarios (15). Por ello, el desarrollo de métodos diagnósticos poco invasivos que permitan la detección precoz de la enfermedad, puede mejorar el pronóstico de las pacientes.

El sangrado uterino anormal y el engrosamiento endometrial ecográfico son los primeros signos de sospecha de un carcinoma de endometrio. Sin embargo, el diagnóstico es histológico, mediante legrado, aspirado endometrial o biopsia guiada por histeroscopia.

El legrado uterino es un método invasivo y requiere anestesia, por lo que ha sido sustituido por métodos menos invasivos, con valor diagnóstico equiparable.

La biopsia endometrial por aspirado tiene alta sensibilidad y especificidad diagnóstica en pacientes con engrosamiento endometrial, además de ser un método poco invasivo y generalmente bien tolerado. Sin embargo, su valor diagnóstico es bajo en el caso de pólipos endometriales, y endometrios no engrosados. Estudios recientes muestran baja sensibilidad, principalmente en el estudio de lesiones focales y una tasa de muestras insuficientes de hasta un 30% (64).

El patrón de oro para el diagnóstico de carcinoma endometrial continúa siendo la histeroscopia, con elevadas tasas de sensibilidad y especificidad, especialmente en pacientes sintomáticas con engrosamiento endometrial.

La histeroscopia con biopsia guiada permite el diagnóstico de lesiones focales pero la elección de la localización de la biopsia es operador dependiente y depende de la experiencia del cirujano. La histeroscopia ambulatoria y sin anestesia es el procedimiento de elección (70), aunque no en todos los casos la exploración es posible ni tolerada por la paciente.

La histeroscopia es un procedimiento invasivo con posibilidad de complicaciones

como hemorragia, infección, perforación uterina y absorción del medio de distensión. Se han publicado tasas de complicaciones de entre un 0,13% para procedimientos diagnósticos y un 3,7% en las tasas globales, siendo las más frecuentes la hemorragia o la perforación uterina según las diferentes series (100,101). En cuanto a las tasas de infección, podrían ser mayores en procedimientos realizados en consulta, sin profilaxis antibiótica ni lavado vaginal con antisépticos (100). Las tasas de fallo del procedimientos (imposibilidad de entrada en cavidad por dolor o estenosis cervical) oscilan entre un 8 y un 11% (53,100). La tasa de no tolerancia se ha estimado en un 2% (102).

Aunque con un pequeño tamaño muestral, un estudio estimó un gasto de 500 dólares y una tasa de complicaciones de un 11% por cada diagnóstico relevante llevado a cabo mediante histeroscopia y legrado en pacientes asintomáticas con engrosamiento endometrial (103).

Varios estudios han demostrado una reducción del coste de la histeroscopia ambulatoria con respecto a la realizada bajo anestesia y con ingreso hospitalario hasta de un 50% (1300 vs 4900 dólares) (102,104). Sin embargo, se ha sugerido que la histeroscopia diagnóstica en consulta podría tener menor eficacia diagnóstica (73% vs 80% para la histeroscopia bajo anestesia), con casi el doble de reintervenciones posteriores en el caso de la polipectomía endometrial, suponiendo un mayor coste y repercusión en las pacientes (102).

La interpretación anatomopatológica de la muestra histológica es subjetiva, no siempre es fácil y en ocasiones es poco reproducible.

Los cambios que sufre la célula y que llevarán a transformarla en una célula tumoral, empezarán a producirse a nivel genómico y proteómico; y finalmente se reflejarán en la morfología celular. Esta fase preclínica se reconocería solo por el análisis molecular que detecte determinados biomarcadores. El desarrollo de métodos de diagnóstico molecular con alta sensibilidad y especificidad, podrían mejorar el diagnóstico precoz del carcinoma de endometrio. Además, podría facilitar especialmente el diagnóstico de tipos histológicos poco frecuentes o no asociados a la presencia de un endometrio engrosado, en los que la rentabilidad diagnóstica de los métodos habituales puede estar limitada. El diagnóstico molecular carecería de la subjetividad del estudio anatomopatológico.

Se han estudiado múltiples marcadores tisulares y séricos, pero ninguno de ellos ha sido validado para su aplicación clínica aún.

El test GynEC®-DX realiza el diagnóstico molecular in vitro de cáncer de endometrio sobre muestras de aspirados endometriales, utilizando un algoritmo matemático. El algoritmo utiliza 5 genes con diferente expresión en tejidos tumorales y no tumorales emitiendo un diagnóstico positivo o negativo para carcinoma de endometrio. La validez del test y su correlación con el estudio histológico fueron publicados en 2013 (99). En este estudio, se calculó el porcentaje de test concluyentes a partir de muestras histológicas insuficientes. Este dato, obtenido a partir del escaso número de casos con estudio anatomopatológico insuficiente pretende ser validado con el estudio específico en curso sobre muestra endometrial insuficiente o no concluyente.

## 5.2. RECLUTAMIENTO DE LAS PACIENTES. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio en fase IV sobre el producto sanitario GynEC®-DX empleado para el diagnóstico molecular de cáncer de endometrio es un estudio multicéntrico auditado por un CRO externo, cuyo principal objetivo es evaluar si el test puede aportar un diagnóstico en las muestras calificadas como insuficientes o no concluyentes por el patólogo. El objetivo secundario evalúa la eficacia del test, comparado con el estudio anatomopatológico. En el estudio, han participado 5 hospitales, reclutándose un total de 90 pacientes y siendo la Fundación Jiménez Díaz el centro coordinador. El punto de partida para la selección de las pacientes era el estudio anatomopatológico insuficiente de las muestras endometriales. Tras revisar la historia clínica de las pacientes y evaluar los criterios de inclusión, la paciente era invitada a participar en el estudio. La primera dificultad a la que nos enfrentamos en el reclutamiento, era el escaso número de muestras endometriales insuficientes, teniendo en cuenta que la mayor parte procedían de pacientes con sospecha de patología endometrial en relación con un engrosamiento ecográfico.

Los criterios de inclusión fueron definidos en función de los grupos poblacionales en los que existe mayor riesgo de carcinoma endometrial y que por tanto, tienen indicación de estudio anatomopatológico para descartar o confirmar dicha patología:

- **Postmenopáusicas con sangrado uterino anormal, con endometrio mayor de 5mm:** Es el grupo de pacientes con el mayor riesgo de carcinoma de endometrio. La mayor parte de los cánceres de endometrio se diagnostican en mujeres postmenopáusicas. El sangrado uterino anormal es el síntoma que con más frecuencia se asocia al carcinoma de endometrio, desde los estadios más precoces. El meta-análisis de ensayos clínicos de Smith-



Bindman ha sido utilizado para la elaboración de la mayor parte de las guías de diagnóstico de carcinoma endometrial y establece el punto de corte de grosor endometrial en 5mm, con alta sensibilidad y una tasa razonable de falsos positivos (59).

- **Postmenopáusicas con endometrio menor de 5mm y con sangrados repetidos durante un seguimiento de al menos 6 meses:** A pesar de que la indicación de estudio histológico en mujeres sintomáticas sin engrosamiento endometrial es controvertido, se sabe que algunos carcinomas no cursan con engrosamiento endometrial y sin embargo, el sangrado vaginal también es un síntoma frecuente. Por ello se estableció la indicación de estudio de diagnóstico molecular en estas pacientes. Durante el desarrollo del estudio, se eliminó el tiempo mínimo de seguimiento establecido en 6 meses, para flexibilizar los criterios de inclusión y facilitar el reclutamiento.
- **Postmenopáusicas asintomática con endometrio mayor de 8mm y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio:** La indicación de estudio histológico en mujeres asintomáticas con engrosamiento endometrial también es controvertido. Establecimos el punto de corte en 8 mm según el estudio de Gianella, en el este punto ofrecía tasas de sensibilidad y falsos positivos similares al corte de 5mm para pacientes sintomáticas, habitualmente utilizado en las guías clínicas (53)
- **Perimenopáusicas con sangrado uterino anormal, sospecha ecográfica y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio:** Aunque con menor frecuencia que durante la postmenopausia, entre un 10 y un 25% de los cánceres de endometrio se diagnostican en la premenopausia (4,92). La presencia de irregularidad endometrial, hematometra o engrosamiento no acorde con el ciclo menstrual se utilizaron como criterios de sospecha ecográfica. La presencia de factores de riesgo para carcinoma endometrial aumenta el riesgo de cáncer de endometrio de estas pacientes, haciendo a este grupo de pacientes tributario de un diagnóstico histológico para descartar un proceso neoplásico.

La edad superior a 45 años se estableció como criterio de inclusión debido a que fue la edad mínima incluida en el estudio de validación (99). Se incluyeron excepcionalmente dos pacientes menores de 45 años. En una de ellas se había realizado previamente un diagnóstico de hiperplasia atípica, por lo que se consideró que su riesgo de carcinoma endometrial era comparable al de pacientes

postmenopáusicas que cumplieran los criterios anteriores. Se desconoce el motivo del reclutamiento de la otra paciente menor de 45 años.

Se excluyó a las pacientes con carcinoma del tracto genital inferior actual o previo por la posible interferencia en los resultados, a las gestantes por contraindicación para la obtención del aspirado endometrial y a aquellas que no autorizaron la extracción, envío o procesamiento de la muestra.

La presencia de pólipos o miomas intracavitarios fue considerada un criterio de exclusión sólo en algunos centros. Cuando diseñamos el protocolo en el centro coordinador, se decidió excluir a estas pacientes en la Fundación Jiménez Díaz. La sensibilidad del aspirado endometrial es de en torno a un 60% en el caso de los pólipos endometriales (65) e incluso menor en estudios más recientes (64). Por el contrario, la histeroscopia tiene una sensibilidad del 95,4% y una especificidad del 96,4 % (68) llegando a ser del 100% en algunos estudios (70). Hasta el 90% de los pólipos son resecables mediante histeroscopia ambulatoria en consulta (102). Aunque existe cierta controversia al respecto, parece que las mujeres postmenopáusicas y sintomáticas con pólipos endometriales tienen mayor riesgo de cáncer de endometrio (105). Dado que la histeroscopia es un procedimiento rápido y rentable, muchos autores recomiendan la extirpación sistemática de los pólipos endometriales, sobre todo en mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas sintomáticas (58,106). En esta línea, los pólipos endometriales en nuestro centro son habitualmente extirpados mediante histeroscopia ambulatoria al diagnóstico en lugar de realizarse un estudio endometrial mediante biopsia por aspiración. Dado que la biopsia aspirativa tiene baja rentabilidad diagnóstica en la patología endometrial focal y que no es inocua para las pacientes (hasta un 50% de las pacientes manifiesta dolor moderado o severo tras la obtención de un aspirado endometrial) (107), la histeroscopia es el método de elección para el estudio y tratamiento de los pólipos endometriales en nuestro centro.

Teniendo en cuenta que el potencial maligno de los pólipos endometriales es bajo (0,5-4,8%) y hasta un 75% son asintomáticos (106), algunos centros en los que no se extirpan de forma sistemática, no consideraron su presencia como un criterio de exclusión.

Los pólipos endometriales son los diagnósticos de benignidad más frecuentes entre las mujeres con engrosamiento endometrial y su frecuencia en la población general es de un 24% (105). También son el hallazgo más frecuente en mujeres con sangrado uterino anormal y engrosamiento endometrial (70). Su alta frecuencia



y asociación con engrosamiento endometrial en pacientes sintomáticas y asintomáticas conllevaron que considerarlo un criterio de exclusión supusiera una mayor dificultad en el reclutamiento de pacientes.

Los factores de riesgo analizados fueron: nuliparidad, antecedentes de carcinoma en otras localizaciones (mama, colon), antecedentes de tratamiento con tamoxifeno, hormonoterapia exclusiva con estrógenos, obesidad, hipertensión, Diabetes mellitus y síndrome de Lynch. Fueron escogidos por ser los asociados a mayor riesgo relativo de carcinoma endometrial (Ilustración 1).

El tamaño muestral calculado para completar el estudio, suponiendo que el test ofrece un resultado positivo en el 80% de las muestras insuficientes en aspirado endometrial, fue de 335 pacientes. En este trabajo, se presentan los resultados del análisis de los primeros 90 pacientes reclutados, dado que el objetivo principal del estudio ha sido alcanzado antes de cierre del mismo. Además, dado que la velocidad de reclutamiento es muy inferior a la esperada, es difícil que el estudio sea completado habiéndose dado respuesta al objetivo del mismo. En cuanto al análisis de los objetivos secundarios, la diferencia entre los porcentajes de enfermedad en los grupos con test positivo y negativo es muy importante (30%), lo que nos permite determinar que para el tamaño muestral incluido en este trabajo, la potencia del estudio es de un 90% para mostrar diferencias significativas.

Tras comprobar qué pacientes con muestra insuficiente, cumplían alguno de los criterios de inclusión, se ofrecía a la paciente la inclusión en el estudio. La nueva extracción de aspirado endometrial para realizar el test de diagnóstico molecular era rechazada por algunas pacientes por mala tolerancia a la biopsia previa, lo que también dificultó el reclutamiento.

En algunos centros, y tal y como se indica en la documentación de información al paciente, no se realizó ninguna otra prueba diagnóstica si el resultado del test de diagnóstico molecular resultaba negativo para malignidad. Sin embargo, en la Fundación Jiménez Díaz, se decidió que la realización del estudio no modificara el algoritmo diagnóstico habitual y todas las pacientes incluidas fueron sometidas a una histeroscopia o histerectomía para diagnóstico anatomopatológico de su posible patología endometrial. Dicho resultado se ha empleado para valorar la fiabilidad de la prueba analizada. Las pacientes en las que se consideró que no existía una clara indicación de estudio histológico por una situación clínica y/o ecográfica de baja sospecha, no fueron sometidas de entrada a histeroscopia ni incluidas en el estudio. Éste fue otro de los motivos por los que el reclutamiento de las pacientes fue más lento de lo estimado al inicio del estudio.

### 5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

La mayor parte de las pacientes eran postmenopáusicas (92,9%), con una media de edad de 50 años. El grosor endometrial medio medido mediante ecografía transvaginal fue de 9,8mm. El 75% de las pacientes tenía un grosor endometrial superior o igual a 5 mm y más del 70% de las pacientes habían presentado algún episodio de sangrado uterino anormal. Estos resultados muestran que los criterios de inclusión reflejaban el escenario clínico de mayor sospecha de carcinoma endometrial, que son las mujeres postmenopáusicas sintomáticas con engrosamiento endometrial, para las que se ha estimado un riesgo teórico de carcinoma endometrial de entre un 6,7 y un 9,1% (58,59).

En cuanto a los factores de riesgo de carcinoma endometrial, se observaron incidencias muy bajas de nuliparidad (11,5%), esterilidad (3,5%), y hormonoterapia exclusiva con estrógenos (0%). A pesar de que la nuliparidad es un factor de riesgo conocido para el desarrollo del cáncer de endometrio, la mayor parte de las pacientes (88,5%) habían tenido al menos una gestación. Nuliparidad y esterilidad son dos factores muy frecuentemente asociados, lo que justifica la baja incidencia de ambos. El aumento del riesgo de carcinoma endometrial relacionado con la terapia hormonal exclusiva con estrógenos en mujeres no histerectomizadas es bien conocido, lo que explica que ninguna paciente haya recibido dicho tratamiento (108).

Más de la mitad de las pacientes (52,3%) eran obesas. La incidencia de obesidad en la población ha ido aumentando de forma continua desde la década de los 80, y aproximadamente un 6% de los cánceres son atribuibles a ella. En pacientes postmenopáusicas, un 4% de los cánceres son atribuibles a la obesidad, llegando a un 5% si consideramos conjuntamente sobrepeso y obesidad. En cohortes europeas, los porcentajes son algo más bajos (3,5% en mujeres) debido a la menor prevalencia de obesidad con respecto a la población estadounidense. En el caso del carcinoma endometrial, el porcentaje de casos atribuible a la obesidad en la población alcanzó un 40% en el periodo entre 2001 y 2004 (109). El riesgo de carcinoma endometrial está aumentando entre 2 y 5 veces en las mujeres postmenopáusicas obesas (110). Las pacientes obesas presentan aproximadamente 4,5 veces más riesgo de hiperplasia endometrial y 3,5 veces más riesgo de hiperplasia atípica que las pacientes con normopeso. Un 30% de las hiperplasias con atipia progresarán a carcinoma. Más de un 25% de pacientes asintomáticas con obesidad mórbida pueden presentar alteraciones endometriales tanto en periodo premenopáusico como postmenopáusico (111). La obesidad es un factor de riesgo independiente para la presencia de pólipos endometriales, que frecuentemente se acompañan

de engrosamiento endometrial y sangrado uterino anormal tanto en pacientes premenopáusicas como en postmenopáusicas (112).

La prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial en la población estudiada fue de un 15,7% y un 45,5% respectivamente. El síndrome metabólico, del que forman parte diabetes mellitus, hipertensión y obesidad, se asocia a alta incidencia de pólipos endometriales y carcinoma endometrial (28,110). La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en el carcinoma endometrial (por encima del propio carcinoma) y el síndrome metabólico es un factor de riesgo tanto para cáncer de endometrio como para enfermedad cardiovascular (113).

Sólo hubo una paciente con diagnóstico de síndrome de Lynch. Se trataba de una paciente de 63 años, con una mutación en heterocigosis por la que cumplía criterios de predisposición hereditaria al síndrome de Lynch y 3 antecedentes familiares de carcinoma uterino y colorrectal. No tenía antecedentes personales de neoplasias y tanto su test de diagnóstico molecular como la histeroscopia de confirmación fueron negativos para malignidad. Aunque el riesgo global de cáncer de endometrio en estos pacientes es superior al 50 % (41), sólo un 2-5% de los carcinomas de endometrio se asocian a la presencia de este síndrome (114).

Un 22,2 % de las pacientes habían padecido un carcinoma previo, y en un 85% de los casos se trataba de un carcinoma de mama. Junto con el cáncer de la mama contralateral, el carcinoma endometrial es el más frecuentemente asociado al carcinoma de mama (sincrónico y metacrónico) (115). La mayor parte de los cánceres de mama y de endometrio son hormonodependientes y comparten factores de riesgo como la menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, terapia hormonal sustitutiva y otros factores que elevan los niveles de estrógenos circulantes como la obesidad (4). El 70% de las pacientes con antecedente de cáncer de mama habían sido tratadas con tamoxifeno. El riesgo RR es de 2 para una duración de tratamiento de 2 a 5 años y de 6,9 para tratamientos de más de 5 años de duración. En pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia previa al inicio del tratamiento, el riesgo de progresión de las lesiones endometriales es del 50% después de 2 años de tratamiento con tamoxifeno (10).

#### 5.4. OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO: RESULTADOS SOBRE MUESTRAS ENDOMETRIALES INSUFICIENTES.

En el estudio validación de algoritmo diagnóstico que daría lugar al test GynEC®-DX, se obtuvo un resultado válido del mismo en el 72% de las muestras. Debe considerarse que el material utilizado para el estudio molecular era el sobrante de anatomía patológica, para no interferir en el diagnóstico clínico clásico. El número de muestras insuficientes o no concluyentes para diagnóstico histológico mediante aspirado endometrial fue del 24% (64/267 pacientes). De las muestras que no tenían resultado histológico, el 67% (43 de 64) fueron resueltas con el diagnóstico molecular. También para el diagnóstico tras histeroscopia, se obtuvieron algunas muestras sobre las cuales el patólogo no pudo emitir un diagnóstico (9/208 muestras analizadas, 4%). Con estos datos, se estableció la importancia de diseñar el estudio en fase IV sobre muestras de aspirado insuficientes, no resueltas mediante análisis anatomopatológico clásico (99).

En este trabajo, se reclutaron 90 pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente a las que se realizó el test de diagnóstico molecular GynEC®-DX. Se obtuvo un resultado válido en el 88,9% de los casos, lo que supera la capacidad diagnóstica observada en el análisis previo; así como la esperada en el momento de la estimación del tamaño muestral para el estudio. El volumen de muestra requerido para el diagnóstico molecular es por tanto escaso, y habitualmente menor que el necesario para un diagnóstico anatomopatológico.

Como posible motivo por el que el resultado fue no válido en estas pacientes, se estudió el grosor endometrial medio, que fue similar en ambos grupos (9,8mm en el grupo de resultado no válido frente a 10,6mm de grosor medio en el grupo de pacientes con resultado satisfactorio). En cuanto a la presencia de sintomatología que podría suponer mayor riesgo en un grupo que en otro, se encontró mayor porcentaje de mujeres sintomáticas en el grupo con test con resultado válido que en el grupo con test no válido, pero las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas (91,9% vs 80,7%). Se desconocen por tanto los factores relacionados con las pacientes que han podido conducir a una muestra de menor calidad y por tanto al resultado no válido.

La tasa de muestras insuficientes del aspirado endometrial varía en los diferentes estudios, con una media del 31% (7-76%)(64). En nuestra serie, la tasa de resultados no válidos en el test de diagnóstico molecular fue del 11,1%, por lo que parece que puede mejorar el número de muestras en las que es posible obtener

resultado válido, con respecto a la biopsia endometrial mediante aspirado.

Además, el estudio anatomopatológico del aspirado endometrial puede no diagnosticar patologías focales, por lo que se recomienda realizar una histeroscopia en pacientes con persistencia de la clínica a pesar de una biopsia benigna (56,64). Incluso tras un legrado endometrial, en el 60% de los casos podría persistir sin estudio al menos la mitad de la cavidad, y en el 87% de los casos las lesiones focales no serían completamente extirpadas (116). El diagnóstico molecular es especialmente interesante en casos de lesiones muy precoces y/o poco extensas donde hay un cambio molecular claro mucho antes que el cambio morfológico en la célula neoplásica. El diagnóstico molecular mediante aspirado es mínimamente invasivo y representativo de la totalidad del endometrio, por lo que no presentaría la limitación del aspirado endometrial en la detección de las lesiones focales ni las posibles complicaciones del estudio histeroscópico. Además, no dependería de la elección de la localización de la biopsia dirigida por histeroscopia, que como se apuntó previamente, es subjetiva y operador dependiente.

El diagnóstico anatomopatológico del carcinoma endometrial puede ser difícil y poco reproducible, especialmente en el caso de la hiperplasia compleja con atipia y su diagnóstico diferencial con el carcinoma endometriode; los carcinomas de alto grado y aquellos con histologías poco frecuentes.

En el caso de la hiperplasia endometrial compleja con atipia, y especialmente en mujeres jóvenes, el diagnóstico diferencial con el carcinoma invasivo es de vital importancia por las diferencias en el manejo clínico de ambas entidades, permitiendo un tratamiento conservador en ausencia de enfermedad invasiva. Ante este diagnóstico, es posible someter a las pacientes a histerectomías innecesarias, o por el contrario infratrarlas. En las piezas quirúrgicas de mujeres operadas con el diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipia puede encontrarse un carcinoma invasivo hasta en un 50% de los casos según algunas series (117). Las tasas más altas de infradiagnóstico se dan en las pacientes con estudio endometrial mediante aspirado, legrado o biopsia dirigida por histeroscopia, siendo menores en la resección endometrial completa por histeroscopia (116). Como se ha comentado previamente, la histeroscopia es un procedimiento con complicaciones escasas pero potencialmente graves, que requiere una curva de aprendizaje y que en el caso de la resección endometrial completa, precisa anestesia y en ocasiones hospitalización. En estos casos, el tiempo hasta la obtención del resultado anatomopatológico sería mayor al ser mayor la cantidad de muestra obtenida a revisar que en el caso de las biopsias dirigidas.

Los carcinomas de alto grado son los menos frecuentes, pero determinan la

mayor mortalidad del carcinoma de endometrio. La reproductibilidad y exactitud del diagnóstico permiten planificar el manejo terapéutico. Su diagnóstico es difícil, incluso para diferenciarlos de los de bajo grado y la concordancia interobservador de este diagnóstico diferencial no supera el 65% en algunas series (118). En cuanto a la clasificación según el tipo histológico, tanto la concordancia interobservador como intraobservador son moderadas ( $k=0,68$  y  $k=0,61$  respectivamente) (119). Existe controversia acerca de si el correcto diagnóstico del tipo histológico es clínicamente relevante, pero algunos estudios concluyen que el carcinoma endometriode de grado 3 y el de células claras tienen mejor pronóstico que el de tipo seroso (118). La determinación del tipo histológico puede ser relevante también para la inclusión de las pacientes en ensayos clínicos específicos. El uso de biomarcadores mediante inmunohistoquímica permiten mejorar la exactitud diagnóstica del estudio anatomopatológico (119). El diagnóstico preoperatorio de un carcinoma de alto grado puede mejorar el pronóstico de las pacientes, y hasta en un 30% de los casos, este diagnóstico no se logra llevar a cabo hasta el estudio completo de la pieza quirúrgica (120).

El resultado del test se obtiene mediante un algoritmo matemático, por lo que es objetivo e independiente del realizador.

La demora mediana del diagnóstico fue de 3 días desde la extracción de la muestra, hasta la recepción del resultado por parte del investigador. El resultado del estudio anatomopatológico de las muestras endometriales por histeroscopia o aspirado solicitados con prioridad estándar se demora en nuestro centro aproximadamente 15 días. La rapidez en la obtención del resultado del test diagnóstico supone un mayor grado de satisfacción en las pacientes y disminución del estrés emocional asociado.

## **5.5. RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DEL TEST Y LOS FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO ESTUDIADOS.**

El resultado del test de diagnóstico molecular fue negativo en el 68,9% de las pacientes, positivo en 20%, y no válido en el 11,1% de las mismas. Un 44,4% de las pacientes con test positivo pertenecían al grupo de mayor riesgo (mujer postmenopáusica con sangrado uterino anormal y grosor endometrial  $> 5$  mm) y un 33,3% al grupo de pacientes posmenopáusicas asintomáticas con grosor endometrial  $> 8$  mm y factores de riesgo de carcinoma endometrial.

En el estudio de la relación entre el resultado positivo o negativo del test y los factores

demográficos, la edad mostró una relación estadísticamente significativa con el resultado positivo del test. Las mujeres con test positivo eran significativamente mayores que aquellas con un test negativo. El grosor endometrial también mostró una relación estadísticamente significativa con el resultado del test de diagnóstico molecular, siendo positivo con más frecuencia en las pacientes con mayor grosor endometrial. El grosor endometrial medio en pacientes con test positivo fue el doble que en las pacientes con resultado negativo.

La paridad, el estado menopáusico, la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes de neoplasias en otras localizaciones y el tratamiento previo con tamoxifeno, no mostraron relación estadísticamente significativa con el resultado del test de diagnóstico molecular. Aunque sin alcanzar la significación estadística, los dos factores en los que se puede observar mayores diferencias entre ambos grupos son la nuliparidad y la presencia de hipertensión arterial. El 18,8% de las pacientes con test positivo eran nulíparas, frente al 8% de las mujeres con test negativo. En cuanto a la hipertensión, la frecuencia fue del 64,3% en el grupo de pacientes con test positivo y del 38,7% en el grupo con test negativo. El tamaño muestral puede justificar la imposibilidad de demostrar relación estadísticamente significativa.

La presencia de sangrado uterino anormal fue muy elevada y similar en ambos grupos (72,2% en las pacientes con test positivo y 73,3% en aquellas con test negativo).

## **5.6. VALIDEZ Y UTILIDAD CLÍNICA DEL TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR GYNEC®-DX.**

El test de diagnóstico molecular GynEC®-DX fue realizado en 90 pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente sobre biopsia endometrial obtenida mediante aspirado. En 80 de ellas se obtuvo un resultado válido (88,9%), negativo para cáncer de endometrio en 62 pacientes (68,9%) y positivo para cáncer de endometrio en 18 pacientes (20%). El resultado fue no valorable en 10 pacientes por no pasar el control de calidad (11,1%).

Se realizó histeroscopia diagnóstica en todas las pacientes con resultado positivo en el test de diagnóstico molecular, en aquellas con resultado no válido y en algunas pacientes con persistencia de la sospecha clínica a pesar de un test negativo. En las pacientes reclutadas en la Fundación Jiménez Díaz se realizó estudio histológico de confirmación en todas las pacientes salvo en dos casos.

Una de ellas cursó baja voluntaria de la lista de espera para histeroscopia y la otra paciente fue diagnosticada de un carcinoma del estroma endometrial metastásico e inició tratamiento con quimioterapia sistémica.

Se dispone por tanto de estudio histológico de confirmación en 51 pacientes (56,7%). En estas 51 pacientes, se llevaron a cabo 7 diagnósticos de carcinoma de cuerpo uterino (13,7%).

En 45 pacientes (88%) se realizó una histeroscopia diagnóstica, con un 8,9% (n=4 pacientes) de pacientes con muestra histológica insuficiente para diagnóstico, un 84,4% (n=38 pacientes) con diagnóstico de benignidad, y un 6,7% de pacientes con diagnóstico de patología endometrial relevante (n= 3 pacientes, dos diagnósticos de carcinoma y un diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia).

De las 4 pacientes con muestra insuficiente para diagnóstico, dos tuvieron un resultado positivo en el test de diagnóstico molecular (en ambos casos se realizó una histerectomía, con diagnóstico de benignidad en un caso y de sarcoma del estroma endometrial en otro), en una paciente el diagnóstico molecular fue no válido (la paciente fue sometida a una histerectomía por sangrado uterino anormal de larga duración) y en la paciente restante el resultado del test de diagnóstico molecular fue negativo. En el caso de la paciente con diagnóstico de sarcoma del estroma endometrial, el test de diagnóstico molecular aportó un resultado positivo para cáncer de endometrio que la histeroscopia no fue capaz de diagnosticar.

De las 38 pacientes en que el resultado de la histeroscopia fue negativo para malignidad, en un 58% (n= 22pacientes) el test de diagnóstico molecular fue negativo, en un 21% (n=8 pacientes) el test fue positivo, y en un 21% (n=8 pacientes) no se obtuvo un resultado válido en el test de diagnóstico molecular.

En las dos pacientes con diagnóstico histológico por histeroscopia de patología maligna se encontró un carcinoma endometrial y un carcinoma epidermoide de cérvix vs escamoso endometrial (la inmunohistoquímica era compatible con carcinoma de cérvix). En otra paciente, la histeroscopia diagnosticó una hiperplasia compleja con atipia y el diagnóstico final sobre la pieza de histerectomía fue de carcinoma endometriode. En este caso, la paciente había sido infradiagnosticada a pesar de haber sido estudiada con el actual estándar para el diagnóstico de carcinoma endometrial. Se trataba de una paciente de 66 años con un carcinoma endometriode estadio IA G1 de endometrio en la que se realizó una histerectomía con doble anexectomía. Dado que no se realizó ningún otro estudio de estadificación,



se habría tenido que completar la cirugía posteriormente si se hubiese tratado de un estadio más avanzado.

En una paciente se tomó una nueva biopsia por aspiración con el diagnóstico de adenocarcinoma endometrial, que también confirmó la histerectomía posterior.

Los dos casos de carcinoma restantes, se diagnosticaron mediante histerectomía; en un caso se realizó directamente sin valoración histeroscópica previa (diagnóstico de carcinoma endometriode) y en el otro caso, la histerectomía se realizó tras una histeroscopia en la que se visualizó un pólipo de gran tamaño con biopsia tomada por histeroscopia insuficiente para diagnóstico. El diagnóstico final de este caso fue sarcoma del estroma endometrial.

Se sometió a histerectomía a un total de 10 pacientes, con un 60% de pacientes con patología maligna. La histerectomía confirmó la totalidad de los casos de carcinoma de cuerpo uterino (una después de un aspirado endometrial con diagnóstico de carcinoma endometriode, dos tras histeroscopia con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cérvix y carcinoma endometriode respectivamente, una tras una histeroscopia con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia, una tras una histeroscopia con muestra insuficiente para diagnóstico y otra paciente sin histeroscopia previa). En 4 pacientes (40%) se realizó histerectomía con resultado de benignidad, dos de ellas sin histeroscopia previa, y dos de ellas con una biopsia insuficiente por vía histeroscópica.

En el grupo de pacientes con test positivo se diagnosticaron un 33% de neoplasias malignas de endometrio y cérvix y en el grupo con test negativo y confirmación histológica, sólo un 4,3%. La diferencia fue estadísticamente significativa. En las pacientes con test positivo en que no se confirmó patología maligna, se realizó seguimiento clínico, ecográfico y /o histológico posteriormente, sin cambios en el diagnóstico inicial de benignidad.

La validez del test fue calculada sobre las 41 pacientes con resultado válido en el test de diagnóstico molecular, y confirmación histológica o histeroscópica. La sensibilidad fue del 85,7%, especificidad del 67,7%, el VPP del 35,3% y el VPN del 95,7%. La principal limitación del análisis es que no todas las pacientes reclutadas tienen una prueba histológica de confirmación, por lo que la validez sólo se calculó sobre los resultados de 41 pacientes. Debido al menor tamaño muestral, todos los parámetros de validez del test tienen valores inferiores a los calculados en el estudio de validación (99) y es esperable que mejoren al aumentar el número

de pacientes incluidos. Además, en este estudio se observó una mejora de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos al realizar el análisis de validez diagnóstica del test conjuntamente con el diagnóstico anatomopatológico del aspirado endometrial, del que no disponemos en el subgrupo de pacientes en las que se ha realizado este trabajo. A pesar de todo y a excepción del VPP, la validez del test es adecuada. Por su alta sensibilidad y VPN, y dado que se trata de una prueba poco invasiva, su realización en la práctica clínica podría ser un primer escalón diagnóstico de forma que podría evitarse la realización de pruebas más invasivas a las pacientes con un test negativo, especialmente en el caso de pacientes con un aspirado previo insuficiente para diagnóstico. El VPP bajo, puede conllevar que los falsos positivos sean remitidos a una histeroscopia innecesaria; sin embargo, dado el alto valor predictivo negativo se reduciría globalmente la necesidad de subir un escalón en el proceso diagnóstico.

Dada la baja rentabilidad diagnóstica del aspirado endometrial, especialmente en el caso de la patología focal, se llegaría a realizar incluso como primera línea de diagnóstico rápido y poco invasivo, en pacientes con alta sospecha de carcinoma endometrial (postmenopáusicas con sangrado uterino anormal y engrosamiento endometrial). Su utilidad en el diagnóstico precoz de una neoplasia maligna endometrial (tanto tipo I como tipo II) sustituiría a las biopsias por aspiración o histeroscopias periódicas en pacientes con alto riesgo como en el síndrome de Lynch.

Los valores de las razones de verosimilitud positiva y negativa nos indican que es una prueba más adecuada para descartar malignidad que para confirmarla.

## **5.7. ESTADO ACTUAL DEL ESTUDIO MOLECULAR EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

Los avances en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas del cáncer de endometrio han permitido predecir su comportamiento biológico, su pronóstico, respuesta a quimioterapia y el desarrollo de tratamientos dirigidos a la inhibición de la angiogénesis y las vías de señalización relacionadas con la proliferación celular. Sin embargo, los eventos moleculares que tienen lugar durante el desarrollo, progresión, invasión y metástasis de las neoplasias malignas continúa siendo parcialmente desconocido (54).

Las dos variantes clinicopatológicas principales del carcinoma endometrial, endometriode y no endometriode, muestran diferentes perfiles de expresión génica.

Los carcinomas endometrioides suelen mostrar inestabilidad de microsatélites, mutaciones en PTEN, k-RAS, PIK3CA y B-catenina. Los carcinomas no endometrioides se asocian más frecuentemente a mutaciones de p53, inactivación de p16 y E-cadherina, amplificación de c-erbB2 y pérdida de la heterocigosidad. La implicación pronóstica de cada una de estas mutaciones aún no ha sido completamente establecida pero sabemos que la inestabilidad de microsatélites y las mutaciones de PTEN y B-catenina se asocian a buen pronóstico mientras que las anormalidades de p53 y PIK3CA sugieren un comportamiento más agresivo (121).

Los inhibidores de la proteína diana de la rapamicina en células de mamífero o mTORse han ensayado como tratamiento de los tumores con mutación PTEN, PIK3CA y del receptor de la tirosincinasa; solos y asociados a quimioterapia, hormonoterapia y otras terapias moleculares. En la misma línea, los anticuerpos monoclonales anti VEGF (bevacizumab) y anti EGFR (cetuximab) y los antagonistas de EGFR y FGFR están siendo evaluados en ensayos clínicos (122,123).

En cuanto al diagnóstico, se han identificado numerosos biomarcadores séricos en un intento de detectar precozmente el cáncer de endometrio. El CA 125 se eleva hasta en un 40% de los casos y se correlaciona con la presencia de enfermedad extrauterina pero es poco sensible y específico. La proteína EH4 se ha utilizado para la estratificación del riesgo y ha mostrado mayor sensibilidad que el CA 125. El CA 72-4 se eleva hasta en un 30% de los casos y se ha asociado a la profundidad de la invasión miometrial, afectación linfática y metástasis anexiales (124). Los niveles de CA 15.3 y CEA también se han mostrado más elevados en pacientes con enfermedad avanzada (125). Los niveles séricos de prolactina mostraron ser significativamente más altos en pacientes con carcinoma endometrial que en pacientes sanas (125). Los niveles séricos de la forma soluble de la proteína Fas, el mcsf 1 (factor 1 estimulante de colonias de macrófagos), la zinc alfa-2 glicoproteína y alfa 1-acid glicoproteína son mayores en pacientes con enfermedad avanzada que en aquellas con enfermedad localizada. Por su baja sensibilidad y especificidad, ninguno de estos marcadores se ha mostrado útil en la práctica clínica (124).

La utilidad diagnóstica de las anomalías moleculares ha sido muy discutida ya que las mutaciones asociadas más habitualmente a carcinomas endometrioides y no endometrioides se solapan en ocasiones (121).

El test de diagnóstico molecular GynEC®-DX es el primero comercializado para la detección del carcinoma endometrial. Identifica nuevos marcadores moleculares con expresión diferencial en tejidos de pacientes sanos y de pacientes con cáncer de

endometrio, con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de carcinoma endometrial sobre muestras de aspirado, especialmente asociado al estudio anatomopatológico de la muestra. Estos marcadores son genes asociados no a la progresión sino a la carcinogénesis, por lo que a diferencia de la mayor parte de los marcadores séricos descritos, permitiría un diagnóstico precoz de la enfermedad. De esta forma, el test es capaz de distinguir la ausencia de malignidad en la muestra histológica de la presencia de un carcinoma endometrial tanto endometriode como no endometriode. En el caso de las muestras endometriales insuficientes, el diagnóstico molecular podría evitar estudios invasivos innecesarios en muchas mujeres (54,99).



6

CONCLUSIONES

- En las pacientes con muestra insuficiente en el diagnóstico anatomopatológico, el test de diagnóstico molecular consigue establecer un resultado positivo o negativo en el 88% de las pacientes. La cantidad de muestra precisada es menor que la que requiere un diagnóstico histológico.
- En el subgrupo de pacientes con muestra insuficiente, la positividad del test se asoció significativamente con la edad y el grosor endometrial. La asociación con otros factores de cáncer de endometrio no fue significativa.
- El porcentaje de pacientes con diagnóstico de malignidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con test positivo que en aquellas con test negativo. El test diagnosticó tanto carcinomas endometrioides como no endometrioides.
- En el caso de las pacientes con muestras de aspirado endometrial insuficiente, el alto valor predictivo negativo del test y su baja tasa de falsos negativos puede evitar histeroscopias innecesarias y polipectomías profilácticas en las pacientes con resultado negativo, y su posible iatrogenia. Teniendo en cuenta que la principal limitación del estudio es su pequeño tamaño muestral, es previsible que la validez del test aumente con el análisis definitivo al final del estudio.
- Dado que no existe ningún método de cribado ni recomendación de realizarlo en la población general pero sí en las pacientes de alto riesgo de carcinoma como en el caso del síndrome de Lynch, el test de diagnóstico molecular puede sustituir de forma fiable a pruebas más invasivas, caras y con mayor demora en el resultado.
- Es el primer test comercializado para el diagnóstico molecular del carcinoma endometrial en muestra histológica.
- El test puede ser de potencial ayuda para los anatompatólogos para los casos que presenten dificultad diagnóstica y para los ginecólogos, permitiendo realizar diagnósticos rápidos sobre muestras obtenidas en consulta.
- La obtención de la muestra es un procedimiento sencillo y barato, al alcance de cualquier profesional y ámbito laboral. El aspirado endometrial es la técnica menos invasiva de las herramientas de diagnóstico disponibles.

- Su uso en las etapas iniciales del proceso diagnóstico reduce el tiempo requerido para llegar a un diagnóstico final, los costes asociados a este proceso, la carga asistencial y la carga emocional de las pacientes asociada a los periodos de incertidumbre y pruebas más invasivas.
- El diagnóstico molecular del aspirado endometrial permite un estudio global de la cavidad, superando la baja sensibilidad para las lesiones focales del estudio anatomopatológico del aspirado, y el factor operador-dependiente de la toma de biopsia dirigida por histeroscopia.
- Por estar basado en biomarcadores relacionados con la carcinogénesis, el test de diagnóstico molecular puede permitir la detección precoz de carcinomas endometriales tanto endometrioides como no endometrioides.
- Al establecerse el diagnóstico de positividad o negatividad para cáncer de endometrio mediante un algoritmo matemático, se elimina la subjetividad asociada a la biopsia guiada por histeroscopia, el actual estándar de oro en el diagnóstico del cáncer de endometrio.





7

BIBLIOGRAFÍA  
CITADA



1. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):385-92.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Feb;64(1):9-29.
3. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan;140(1):184-90.
4. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceská Gynekol Česká Lékařská Společnost J Ev Purkyne*. 2013 Nov;78(5):448-59.
5. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2640-6.
6. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
7. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Sep;107(9).
8. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Oct;20(5):748-58.
9. Wang Z, Risch H, Lu L, Irwin ML, Mayne S, Schwartz P, et al. Joint Effect of Genotypic and Phenotypic Features of Reproductive Factors on Endometrial Cancer Risk. *Sci Rep*. 2015;5:15582.
10. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. 2015 Apr;9(4):1495-501.

11. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 2;97(5):375-84.
12. Renehan AG, MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity and endometrial cancer: unanswered epidemiological questions. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016 Jan;123(2):175-8.
13. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer.* 2006 Jun 1;106(11):2376-81.
14. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jul;10(7):653-62.
15. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2015 Dec;117(3):559-81.
16. Lin T, Zhao X, Kong W. Association between adiponectin levels and endometrial carcinoma risk: evidence from a dose-response meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008541.
17. Soleymani E, Ziari K, Rahmani O, Dadpay M, Taheri-Dolatabadi M, Alizadeh K, et al. Histopathological findings of endometrial specimens in abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Apr;289(4):845-9.
18. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control CCC.* 2010 Nov;21(11):1851-6.
19. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2014 Mar;24(3):384-93.
20. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, Ekblom A, Kristinsson SY, Björkholm M, et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women.

Cancer Causes Control CCC. 2009 Oct;20(8):1441-9.

21. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Aug 15;176(4):269-78.
22. Wu Q-J, Li Y-Y, Tu C, Zhu J, Qian K-Q, Feng T-B, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep*. 2015;5:14243.
23. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity Correlates with the Timing of Developing Endometrial Cancer, But Not Subtype of Endometrial Cancer. *J Cancer*. 2015;6(11):1087-92.
24. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, Adami H-O, Anderson KE, Cai H, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015 Mar 3;112(5):925-33.
25. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 1;169(3):365-75.
26. Saso S, Louis LS, Doctor F, Hamed AH, Chatterjee J, Yazbek J, et al. Does fertility treatment increase the risk of uterine cancer? A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec;195:52-60.
27. Gong T-T, Wang Y-L, Ma X-X. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2015;5:14051.
28. Özdemir S, Batmaz G, Ates S, Celik C, Incesu F, Peru C. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):725-9.
29. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension*.

1999 Aug;34(2):320-5.

30. Daud S, Jalil SSA, Griffin M, Ewies AAA. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Nov;159(1):172-5.
31. Kadirogullari P, Atalay CR, Ozdemir O, Sari ME. Prevalence of Co-existing Endometrial Carcinoma in Patients with Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015 Oct;9(10):QC10-14.
32. Allard JE, Maxwell GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2009 Jan;16(1):53-6.
33. Cote ML, Alhajj T, Ruterbusch JJ, Bernstein L, Brinton LA, Blot WJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Cancer Causes Control CCC.* 2015 Feb;26(2):287-96.
34. Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007 Feb 1;165(3):262-70.
35. Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, Deavers MT, Wilton A, Alektiar K, et al. Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):948-51.
36. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Zucchetto A, Talamini R, Montella M, et al. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):293.e1-7.
37. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2008 Feb 1;122(3):634-8.
38. Yang T-K, Chung C-J, Chung S-D, Muo C-H, Chang C-H, Huang C-Y. Risk of Endometrial Cancer in Women With Pelvic Inflammatory Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine*

(Baltimore). 2015 Aug;94(34):e1278.

39. Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, Le Marchand L, Gallinger S, Haile RW, et al. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):287-92.
40. Cohen SA, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2014;7:147-58.
41. Wong A, Ngeow J. Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment? *BioMed Res Int*. 2015;2015:219012.
42. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2010.
43. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010 Dec;16(6):631-50.
44. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1061-70.
45. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):292-9.
46. Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6419-29.
47. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol*. 2008 Jun;18(6):492-9.

48. Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, Li X, Deng H-W, et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause N Y N*. 2012 Feb;19(2):126-32.
49. Setiawan VW, Matsuno RK, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Henderson BE, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian and endometrial cancer: the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Sep;21(9):1441-9.
50. Brasky TM, Moysich KB, Cohn DE, White E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and endometrial cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):113-9.
51. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1146-55.
52. Rossi M, Tavani A, Ciociola V, Ferraroni M, Parpinel M, Serafini M, et al. Dietary total antioxidant capacity in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control CCC*. 2016 Feb 1;
53. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jun;177:29-33.
54. Colas E, Perez C, Cabrera S, Pedrola N, Monge M, Castellvi J, et al. Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2011 Nov 15;129(10):2435-44.
55. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116(1):160-7.
56. Billingsley CC, Kenne KA, Cansino CD, Backes FJ, Cohn DE, O'Malley DM, et

- al. The Use of Transvaginal Ultrasound in Type II Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2015 Jun;25(5):858-62.
57. Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Oct;21(5):782-6.
58. Laiyemo R, Dudill W, Jones SE, Browne H. Do postmenopausal women with thickened endometrium on trans-vaginal ultrasound in the absence of vaginal bleeding need hysteroscopic assessment? A Pilot Study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2016 Feb;36(2):223-6.
59. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):558-65.
60. Louie M, Canavan TP, Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2015 Nov 16;
61. Tehranian A, Bayani L, Heidary S, Rastad H, Rahimi A, Hosseini L. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:201.
62. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2001 Oct;20(10):1025-36.
63. Galván R, Mercé L, Jurado M, Mínguez JA, López-García G, Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: correlation with tumor characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jun;35(6):723-9.
64. van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BWJ, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J*

Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Feb;197:147-55.

65. Seckin B, Cicek MN, Dikmen AU, Bostancı EI, Muftuoglu KH. Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding. *J Clin Ultrasound JCU*. 2016 Feb 9;
66. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl*. 2015 Sep 4;
67. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Elbiaa AAM, Al-Kadi M, Yehia AH. Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May;291(5):1121-6.
68. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jun;291(6):1347-54.
69. Dueholm M, Hjorth IMD, Secher P, Jørgensen A, Ørtoft G. Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Dec;22(7):1215-24.
70. Loiacono RMR, Trojano G, Del Gaudio N, Kardhashi A, Deliso MA, Falco G, et al. Hysteroscopy as a valid tool for endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding or asymptomatic patients with a thickened endometrium: hysteroscopic and histological results. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(3):210-6.
71. Whitaker L, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Nov 25;
72. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013 Apr;121(4):829-46.
73. Kim S-S, Suh D-S, Kim K-H, Yoon M-S, Choi K-U. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. *Obstet Gynecol*



Sci. 2013 Mar;56(2):76-83.

74. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2015 Feb;65(1):30-54.
75. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-38.
76. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA., et al. Epithelial tumours and related lesions. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics—tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Lyon: IARC Press; 2003. p. 217-32.
77. Gordon, M, Ireland, K. Pathology of Endometrial Carcinoma. In: *Glob libr women's med.* 2008.
78. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1272-8.
79. Jia L, Liu Y, Yi X, Miron A, Crum CP, Kong B, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008 Apr 15;14(8):2263-9.
80. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7.
81. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):e268-278.
82. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial

- cancers. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):299–310.
83. Pavlidou A, Vlahos NF. Molecular alterations of PI3K/Akt/mTOR pathway: a therapeutic target in endometrial cancer. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:709736.
  84. Lapińska-Szumczyk S, Supernat A, Majewska H, Gulczyński J, Luczak A, Biernat W, et al. HER2-positive endometrial cancer subtype carries poor prognosis. *Clin Transl Sci*. 2014 Dec;7(6):482–8.
  85. Alomari A, Abi-Raad R, Buza N, Hui P. Frequent KRAS mutation in complex mucinous epithelial lesions of the endometrium. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2014 May;27(5):675–80.
  86. Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2013 Sep;23(7):1231–6.
  87. Gatus S, Velasco A, Azueta A, Santacana M, Pallares J, Valls J, et al. FGFR2 alterations in endometrial carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2011 Nov;24(11):1500–10.
  88. Byron SA, Pollock PM. FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer. *Future Oncol Lond Engl*. 2009 Feb;5(1):27–32.
  89. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73.
  90. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem*. 2014 Jan;60(1):98–110.
  91. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):311–24.
  92. Gunderson CC, Dutta S, Fader AN, Maniar KP, Nasser-Nik N, Bristow RE, et al. Pathologic features associated with resolution of complex atypical

- hyperplasia and grade 1 endometrial adenocarcinoma after progestin therapy. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):33-7.
93. Kudesia R, Singer T, Caputo TA, Holcomb KM, Kligman I, Rosenwaks Z, et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;210(3):255.e1-4.
  94. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):477-82.
  95. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Mar;22(3):643-9.
  96. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar 1;
  97. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C, Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. 2015 Aug;138(2):478-85.
  98. Daraï E, Dubernard G, Bats A-S, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):54-9.
  99. Perez-Sanchez C, Colas E, Cabrera S, Falcon O, Sanchez-del-Río A, García E, et al. Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2013 Nov 15;133(10):2383-91.

100. van Kerkvoorde TC, Veersema S, Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Aug;19(4):494-7.
101. Putz A, Bohlin T, Rakovan M, Putz AM, De Wilde RL. European operative registry to avoid complications in operative gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Dec 11;
102. Clark TJ, Middleton LJ, Cooper NA, Diwakar L, Denny E, Smith P, et al. A randomised controlled trial of Outpatient versus inpatient Polyp Treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2015 Jul;19(61):1-194.
103. Aston B, Weaver E. Risks and benefits of hysteroscopy and endometrial sampling as a standard procedure for assessing serendipitous findings of endometrial thickening in postmenopausal women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014 Dec;54(6):597-9.
104. Moawad NS, Santamaria E, Johnson M, Shuster J. Cost-effectiveness of office hysteroscopy for abnormal uterine bleeding. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg.* 2014 Sep;18(3).
105. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Dec;183:121-4.
106. Lenci MA, Nascimento VAL do, Grandini AB, Fahmy WM, Depes D de B, Baracat FF, et al. Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein São Paulo Braz.* 2014 Mar;12(1):16-21.
107. Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Oct;80(10):959-64.
108. Daayana S, Holland CM. Hormone replacement therapy and the endometrium. *Menopause Int.* 2009 Sep;15(3):134-8.
109. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable

- to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(3):190-9.
110. Özkan NT, Tokmak A, Güzel Aİ, Özkan S, Çİçek MN. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Jun;55(3):274-8.
  111. Kaiyrlykyzy A, Freese KE, Elishaev E, Bovbjerg DH, Ramanathan R, Hamad GG, et al. Endometrial histology in severely obese bariatric surgery candidates: an exploratory analysis. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2015 Jun;11(3):653-8.
  112. Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Nov;290(5):937-41.
  113. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):176-9.
  114. McGrath M, Lee I-M, Buring J, Hunter DJ, De Vivo I. Novel breast cancer risk alleles and endometrial cancer risk. *Int J Cancer*. 2008 Dec 15;123(12):2961-4.
  115. Jena A, Patnayak R, Lakshmi AY, Manilal B, Reddy MK. Multiple primary cancers: An enigma. *South Asian J Cancer*. 2016 Mar;5(1):29-32.
  116. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, Pereira B, Botchorishvili R, Canis M. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Apr 4;
  117. Shutter J, Wright TC. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 2005 Oct;24(4):313-8.
  118. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jun;37(6):874-81.

119. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2013 Dec;26(12):1594-604.
120. Di Cello A, Rania E, Zuccalà V, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F, et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Nov;194:153-60.
121. Llobet D, Pallares J, Yeramian A, Santacana M, Eritja N, Velasco A, et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol.* 2009 Sep;62(9):777-85.
122. Tsikouras P, Bouchlariotou S, Vrachnis N, Dafopoulos A, Galazios G, Csorba R, et al. Endometrial cancer: molecular and therapeutic aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(1):1-9.
123. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2013 Jan;62(1):111-23.
124. Mittal P, Klingler-Hoffmann M, Arentz G, Zhang C, Kaur G, Oehler MK, et al. Proteomics of endometrial cancer diagnosis, treatment, and prognosis. *Proteomics Clin Appl.* 2016 Mar;10(3):217-29.
125. Yurkovetsky Z, Ta'asan S, Skates S, Rand A, Lomakin A, Linkov F, et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):58-65.



8

ÍNDICE DE  
ILUSTRACIONES  
Y GRÁFICOS



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1.</b>	25
Factores de riesgo de cáncer de endometrio y su impacto(Oncoguía SEGO, 2010).18	
<b>Ilustración 2.</b>	34
Estudio preoperatorio y de extensión.	
<b>Ilustración 3.</b>	36
Estadificación de cáncer de endometrio.	
<b>Ilustración 4.</b>	36
Factores de mal pronóstico de cáncer de endometrio.	
<b>Ilustración 5.</b>	37
Clasificaciones para la estratificación del riesgo.	
<b>Ilustración 6.</b>	38
Datos a incluir en el informe anatomopatológico con diagnóstico de carcinoma endometrial.	
<b>Ilustración 7.</b>	39
Clasificación histológica de los tumores epiteliales de endometrio.	
<b>Ilustración 8.</b>	45
Clasificación dicotómica del cáncer de endometrio.	
<b>Ilustración 9.</b>	50
Clasificación genómica del cáncer de endometrio	
<b>Ilustración 10.</b>	51
Sistemas de clasificación del cáncer de endometrio.	
<b>Ilustración 11.</b>	58
Correlación de la expresión de biomarcadores en tejido tumoral y aspirado uterino.	
<b>Ilustración 12.</b>	59
Expresión diferencial de los biomarcadores en aspirados de carcinoma endometrial y en controles sanos.	
<b>Ilustración 13.</b>	60
Evaluación de 5 algoritmos diagnósticos.	
<b>Ilustración 14.</b>	60
Evaluación de diagnósticos ecográfico, histológico y molecular.	
<b>Ilustración 15.</b>	61
Esquema del desarrollo del test de diagnóstico molecular GynEc®- DX.	



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b>	79
Criterios de inclusión en el estudio.	
<b>Gráfico 2.</b>	81
Distribución de los factores de riesgo de carcinoma endometrial.	
<b>Gráfico 3.</b>	81
Relación entre los criterios de inclusión y los resultados del test diagnóstico.	
<b>Gráfico 4.</b>	82
Distribución de las variables cualitativas según los resultados del test diagnóstico.	
<b>Gráfico 5.</b>	83
Relación entre la paridad y el resultado del test diagnóstico.	
<b>Gráfico 6.</b>	84
Relación entre el estado menopáusico y el resultado del test diagnóstico.	
<b>Gráfico 7.</b>	85
Distribución de la edad en los grupos con test diagnóstico positivo y negativo.	
<b>Gráfico 8.</b>	85
Distribución del grosor endometrial en los grupos con test diagnóstico positivo y negativo.	
<b>Gráfico 9.</b>	86
Distribución de los principales factores de riesgo de cáncer de endometrio en pacientes con test positivo y negativo.	
<b>Gráfico 10.</b>	87
Distribución de factores de riesgo y clínica. Test Xi cuadrado.	
<b>Gráfico 11.</b>	89
Validez del test de diagnóstico molecular GynEC®-DX.	



# ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

## **HOJA de INFORMACIÓN al PACIENTE y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: ESTUDIO FASE IV DEL PRODUCTO SANITARIO GynEc-Dx PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR, DE CÁNCER DE ENDOMETRIO SOBRE ASPIRADO ENDOMETRIAL EN MUESTRAS CLASIFICADAS POR EL PATÓLOGO DE "MUESTRA INSUFICIENTE" O "NO CONCLUYENTE".

CÓDIGO DEL PROYECTO: EC\_INS\_13

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el estudio del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos.

### **PARTICIPACION VOLUNTARIA:**

La participación en este estudio es de carácter voluntario y puede retirarse sin que por ello se altere la relación médico-enfermo no se produzca perjuicio en su tratamiento

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

#### **1. Objetivo y propósito del estudio:**

El objetivo principal del estudio es estimar, en el subgrupo de muestras de aspirado endometrial que no tienen un diagnóstico por anatomía patológica, el porcentaje de muestras que tienen diagnóstico por la prueba GynEc-Dx.

#### **2. Metodología empleada**

Se tomará una segunda muestra de aspirado uterino sobre el que se realizará la prueba molecular. Este test tiene un valor predictivo negativo muy alto, lo que permite descartar el cáncer de endometrio con gran fiabilidad sobre el aspirado uterino. Solo si el test molecular da positivo, tendría que realizarse una histeroscopia para contrastar el diagnóstico positivo.

#### **3. Procedimientos a seguir en el estudio**

GynEc-Dx evita tener que realizar una histeroscopia en aquellos casos en que se descarta cáncer (test negativo) y no hay otra sintomatología clínica que tenga que ser tratada.

### **BENEFICIOS**

- La obtención de la muestra del estudio se realiza mediante un segundo aspirado endometrial. En un porcentaje importante de pacientes no se les realizará la histeroscopia, si el resultado del kit molecular es negativo y no hay otras causas clínicas que lo recomienden. La histeroscopia es una técnica más invasiva y con mayor riesgo que la toma de aspirado endometrial.
- Además el participar tiene como beneficio directo de llegar a un diagnóstico más rápido, poder detectar la enfermedad en etapas tempranas, y por lo tanto supondrían una mejora en el tratamiento.

1

# ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

- Para la comunidad científica y la sociedad en general, el ensayo molecular ofrece un claro beneficio complementando las técnicas utilizadas actualmente, pudiendo llegar a descartar el cáncer de endometrio o a confirmar sospecha en estadios mucho más iniciales de la enfermedad.
- Una vez demostrado con este estudio la capacidad diagnóstica de GynEc podrán replantearse los protocolos de diagnóstico usados actualmente, adaptándolos a la nueva tecnología, repercutiendo en una mayor eficiencia y un menor coste global para el sistema sanitario.

## RIESGOS

Los riesgos derivados de este estudio para la paciente deben considerarse nulos.

El diagnóstico molecular con GynEc-Dx comercializado por Laboratorios Reig Jofré, está validado y autorizado por la Agencia Española del Medicamento para este uso y dispone del marcaje CE correspondiente.

## Posibles acontecimientos adversos

No hay acontecimientos adversos

## TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

No hay otro método diagnóstico molecular alternativo. El protocolo clásico recomendaría una histeroscopia (procedimiento quirúrgico) tras no obtener un resultado concluyente de la primera biopsia

## CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la gestión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El investigador asegurará el mantenimiento del anonimato de las pacientes. Tanto en los CRDs como en otros documentos del estudio, las pacientes no podrán ser identificadas por sus nombres sino por un código de identificación.

El investigador guardará en el archivo del estudio, un registro de la inclusión de pacientes que correlacione códigos y nombres.

Podrán tener acceso a los datos confidenciales de los sujetos el personal asignado al estudio, el monitor designado por el promotor y los representantes de las autoridades sanitarias competentes.

En la publicación de los resultados del estudio la identidad de las pacientes será confidencial y solo se utilizará la información anonimizada, utilizando solo el número de identificación si fuera necesario

## 10. Investigador responsable del estudio, y responsable de informar y contestar al sujeto sobre sus dudas y preguntas

Investigadores Responsables: Dra. Raquel Sanz Baro  
Telf.: 915504800 extensión: 2466  
[RsanzB@fjd.es](mailto:RsanzB@fjd.es)  
Dr. Javier Plaza Arranz  
Telf.: 915504800 extensión: 2466, 63091.  
[Jplaza@fjd.es](mailto:Jplaza@fjd.es)

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

### CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: "Estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

#### Código del estudio: EC\_INS\_13

Yo, (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio
  - 1) Cuando quiera
  - 2) Sin tener que dar explicaciones
  - 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

En ....., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_  
El paciente

Fdo: \_\_\_\_\_  
El investigador

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

### CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Proyecto de investigación:  
Estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

**Promotor del estudio:**

Dr Javier Plaza Arranz. Fundación Jimenez Díaz

**Investigadores principales en la Fundación Jimenez Díaz**

Dr Javier Plaza Arranz

Dra Raquel Sanz Baro

Instrucciones para la cumplimentación del CRD
<ul style="list-style-type: none"><li>• Use bolígrafo negro, igual para todo el CRD</li><li>• Utilice letras MAYUSCULAS</li><li>• Si faltasen datos, use la siguiente codificación:<ul style="list-style-type: none"><li>○ NR, para no realizado</li><li>○ NA, para no aplicable</li><li>○ ND, para no disponible o desconocido</li></ul></li><li>• No dejar campos en blanco, a menos que no aplique</li><li>• Cada vez que realice una corrección se debe tachar con una raya horizontal de modo que deje ver el dato original erróneo. Escribir al lado el dato correcto junto con las iniciales del investigador y la fecha en que se ha realizado el cambio</li><li>• Nunca utilizar líquido corrector</li><li>• Las fechas se registrarán como DD/MM/AAAA</li></ul>

ID PACIENTE
INICIALES:
FECHA NACIMIENTO:
CODIGO PACIENTE:



Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

Información General	
Centro	
Investigador:	
Código paciente	

Fecha de inclusión (firma del consentimiento)	
Fecha de inclusión (firma del consentimiento)	___/___/___

Criterios de Selección	
<b>Criterios de inclusión previo</b>	
Resultado anatomopatológico no concluyente del análisis del aspirado endometrial	<input type="checkbox"/> Muestra insuficiente <input type="checkbox"/> No concluyente
<b>Cumplimiento de los criterios de inclusión:</b>	
La paciente cumple los criterios de inclusión del estudio	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Criterios de inclusión (indicar el grupo de riesgo al que pertenece la paciente)</b>	
Postmenopausica con sangrado uterino anormal, con endometrio mayor de 5 mm	<input type="checkbox"/>
Postmenopausica con endometrio menor de 5 mm y con sangrados repetidos durante un seguimiento de al menos 6 meses	<input type="checkbox"/>
Postmenopausica ASINTOMATICA con endometrio mayor de 8 mm y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio	<input type="checkbox"/>
Perimenopausicas con sangrado uterino anormal, sospecha ecográfica y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio	<input type="checkbox"/>
<b>Criterios de exclusión</b>	
Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de endometrio u otra neoplasia del tracto genital inferior en el momento del estudio.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pacientes con biopsia reciente satisfactoria para diagnóstico que excluya proceso neoplásico.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pacientes con ecografía ginecológica diagnóstica de patología orgánica intracavitaria (pólipos, miomas).	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Gestante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Mujeres que hayan recibido tratamiento previo ya sea en forma de cirugía o quimioterapia ó radioterapia por cáncer ginecológico pélvico	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
La paciente se niega a la autorización para el envío y procesamiento de la muestra en laboratorio	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Todos los criterios de exclusión deben ser NO

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

Datos Demográficos y antropométricos	
Iniciales	
Fecha de nacimiento	/ /
Edad de la menopausia (en post-menopausicas)	
Talla (cm)	
Peso (kg)	
IMC (kg/m2)	

Factores de riesgo (seleccionar más de uno si es necesario)	
Nuliparidad	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Antecedentes personales de cáncer	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, de mama <input type="checkbox"/> Sí de colon <input type="checkbox"/> Sí, de pulmón <input type="checkbox"/> Sí, de ovario <input type="checkbox"/> Sí, de cérvix <input type="checkbox"/> Sí, especificar otros
Tratamiento previo con tamoxifeno	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Tratamiento con estrógenos sin compensación con progesterona	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Historia familiar de síndrome de Lynch	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Obesidad (IMC>30)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Ecografía transvaginal	
Ecografía transvaginal	<input type="checkbox"/> No Realizada
	<input type="checkbox"/> Realizada
Grosor del endometrio (mm)	
Imagen ecográfica anómala	<input type="checkbox"/> Compatible con pólipos



Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

	<input type="checkbox"/> Compatible con mioma
	<input type="checkbox"/> Sospecha de cáncer
	<input type="checkbox"/> Otros

Test molecular GynEc-Dx	
Fecha de obtención aspirado para GynEc-Dx	__/__/__
Fecha resultado GynEc-Dx	__/__/__
Resultado GynEc-DX	<input type="checkbox"/> Positivo
	<input type="checkbox"/> Negativo (no cáncer)
Sin resultado GynEc, a causa de	

Biopsia por histeroscopia (Rellenar solo si realizada)	
Fecha de la biopsia	__/__/__
Fecha del resultado anatomopatológico	__/__/__
Resultado	<input type="checkbox"/> Negativo (no cáncer)
	<input type="checkbox"/> Carcinoma tipo I
	<input type="checkbox"/> Carcinoma tipo II
	<input type="checkbox"/> Material insuficiente/Resultado no concluyente
	<input type="checkbox"/> Hiperplasia simple o copmpleja sin atipia
	<input type="checkbox"/> Hiperplasia compleja con atipia
	<input type="checkbox"/> Endometrio Proliferativo
	<input type="checkbox"/> Endometrio Atrofico
	<input type="checkbox"/> Pólipo endometría
	<input type="checkbox"/> Mioma uterino
Grado, en el caso de carcinoma	<input type="checkbox"/> 1
	<input type="checkbox"/> 2
	<input type="checkbox"/> 3
	<input type="checkbox"/> Desconocido

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

Cirugía y anatomía patológica de la pieza quirúrgica (Rellenar solo si realizada)	
Fecha de la cirugía	__/__/__
Fecha del resultado anatomopatológico	__/__/__
Resultado Anatomía patológica post-quirúrgica	<input type="checkbox"/> Negativo (no cáncer) <input type="checkbox"/> Carcinoma tipo I <input type="checkbox"/> Carcinoma tipo II
Grado	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Desconocido
Invasión miometrial	<input type="checkbox"/> menos del 50% <input type="checkbox"/> 50% o más
Estadio FIGO	<input type="checkbox"/> I A <input type="checkbox"/> I B <input type="checkbox"/> I C <input type="checkbox"/> II A <input type="checkbox"/> II B <input type="checkbox"/> III A <input type="checkbox"/> III B <input type="checkbox"/> IV A <input type="checkbox"/> IV B
Márgenes resección	<input type="checkbox"/> Libres <input type="checkbox"/> No libres
Comentarios	

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

Hoja de Fin de Estudio	
Fecha Finalización	__/__/__
La paciente ha completado el estudio según lo previsto	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
En caso negativo Motivo de no haber completado el estudio	<input type="checkbox"/> Exitus (muerte) <input type="checkbox"/> Retirada consentimiento <input type="checkbox"/> Decisión del investigador <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento/Abandono <input type="checkbox"/> Otros

El investigador principal confirma que los datos recogidos en este cuaderno han sido realizados según el protocolo

Firma

Fecha

Proyecto de investigación: estudio fase IV del producto sanitario GynEc-Dx para el diagnóstico molecular, de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente".

Visita monitorización recogida de datos	
Fecha primera visita	__/__/__
Realizada por	
Conforme	
Fecha segunda visita	__/__/__
Realizada por	
Conforme	
Comentarios monitorización	

## ANEXO 3. INFORME DE COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.



---

**Comité Ético de Investigación Clínica**

---

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Dr. Javier Bécáres Martínez, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

**CERTIFICA:**

Que el CEIC-FJD ha evaluado el estudio referido a continuación y ha decidido, después de aceptar las respuestas a las aclaraciones solicitadas:


**A P R O B A R**

La propuesta para que se realice el estudio observacional titulado: "Estudio fase IV del producto sanitario GynEC-Dx para el diagnóstico molecular de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial en muestras clasificadas por el patólogo de "muestra insuficiente" o "no concluyente", con código de protocolo: EC\_INS\_13, el cual está previsto que sea dirigido por el Dr. Javier Plaza Arranz, en el Servicio de Ginecología de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

Además, hace constar que:

- En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
- El CEIC-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPG.
- La composición actual del CEIC-FJD es la siguiente:
  - Dr. Belén Acavado Marín. Médico Asistente
  - Dr. M. José Álvarez Carrón. Farmacéutica de Atención Primaria
  - Dr. Carmen Ayala (Jefa). Médico Asistente. Miembro Comité de Investigación
  - Dr. Javier Bécáres Martínez. (Secretario). Farmacéutico de la FJD
  - Dr. María Belasco Rodríguez. Médico Asistente
  - Dr. Mónica Bonilla Pizarro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de la FJD
  - Dr. Emilio Calvo Crespo. (Presidente). Médico Asistente
  - Dr. Teresa Castillo Sánchez. DUE
  - Dr. Isabel Echeverría Gabeiro. Médico de Atención Primaria
  - Dr. Ricardo Fernández Rubio. Médico Asistente
  - Dr. Yare Izorguza Perón. Médico Asistente
  - Dr. Alberto Lerdinez Pardo. Médico Asistente
  - Dr. Dolores Martínez Pizarro. Médico Asistente
  - Dr. Manuel Matamoros Fernández. (ago no vinculado a la institución)
  - Dr. María Rosario Noguero Meneses. Médico Asistente
  - Dr. Gemma Ponce Berta Romero. Médico Asistente. Miembro Comité de Investigación
  - Dr. Luis Ortega Alba. Abogado
  - Dr. Mauro Javier Ormazabal Mirona. Médico Asistente
  - Dr. Francisco Javier Ruiz Morales. Médico Asistente y Miembro Comité Ético Asistente
  - Dr. Olga Sánchez Pascual. Médico Asistente
  - Dr. Alaznavo Sancho López. Farmacéutica Clínica
  - Dr. Pilar Soriano de la Fuente. (ago no vinculado a la institución)
- Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro y ni los investigadores.

Lo que firmo en Madrid a 15 de octubre de 2013



Dr. Javier Bécáres Martínez  
Secretario CEIC-FJD

Vº Bº

Verónica García Martínez  
Área Gestión Investigación

Juan Antonio Alvano de la Parra  
Gerente FJD

BO 97/2013-FJD

Anexo de los Reglas Carilium, 2 - 2003 Modif  
Teléfono: 91 5443720 - e-mail: ceic@fjd.es